FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 N° 880

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yvette LESCALE

née à Paris, le 12 novembre 1934

Présentée et soutenue publiquement le 1962

QUELQUES REFLEXIONS SUR LE TETANOS

RESULTAT DE RECHERCHES

EFFECTUEES A DAKAR

Président : M. R. FASQUELLE, Professeur.

G. I. A. DAKAR

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yvette LESCALE

née à Paris, le 12 novembre 1934

Présentée et soutenue publiquement le 1962

QUELQUES REFLEXIONS SUR LE TETANOS

RESULTAT DE RECHERCHES

EFFECTUEES A DAKAR

Président : M. R. FASQUELLE, Professeur.

R. ENT.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.) LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.) PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

1.- PROFESSEURS MM.

Anatomie .....DELMAS (A.)
Anatomie pathologique .....DELARUE (J.)
Anesthésiologie .....BAUMANN (J.)
Biochimie médicale .....JAYLE (M.F.)
-- -- (professeur à titre personnel)...ETTORI (J.)
-- -- (professeur à titre personnel)...SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports .....CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale .....FAUVERT (R.)
-- -- (professeur à titre personnel)....BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale .....BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....RIBON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) .....MOUQUIN (M)
(Beaujon.....SICARD (A.)
(Cochin .....N.
(Hôtel-Dieu .....PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales(Pitié .....CORDIER (G.)
(Saint-Antoine .....GOSSET (J.)
(Salpêtrière .....MOULONGUET (P.)
(Tenon .....LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) .....MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .....GAUDART-D'ALLAINES (F.de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) .....MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié) .....DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)...LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) .....FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) .....DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) .....CATHALA (J.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538127_0015

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).....DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....N.
Cliniques médicales (Boucicaut).....LENEGRE (J.)
Cliniques médicales (Broussais).....SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin).....JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales (Cochin).....BROUET (G.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu).....BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié).....DREYFUS (G.)
Cliniques médicales (St-Antoine).....KOURILSKY
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque.....LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes).....MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul).....LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades).....MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....BERNARD (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)....N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).....LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin).....N.
Embryologie .....GIROUD (A.)
-- (professeur à titre personnel).....TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).....SEZE (S. de)
Histologie .....VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive .....JOANNON (P.)
-- -- -- (professeur à titre personnel).....DEPARIS (M.)
Médecine du travail .....DESOILLE (H.)

Médecine légale .....PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....FASQUELLE (R.)
Parasitologie .....GALLIARD (H.)
-- (professeur à titre personnel).....BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale.....COUVELAIRE (R.)
-- -- (professeur à titre personnel).....LAURENCE (G.)
Pathologie exotique .....LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale .....MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire .....TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales.....BOUDIN (G.)
Pharmacologie .....CHEYMOL (J.)
-- (professeur à titre personnel).....LEVY (Mlle J.)
Physiologie .....BINET (L.)
-- (professeur à titre personnel).....BARGETON (D.)
-- (professeur à titre personnel).....PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....LEPAGE (P.)
Physique médicale .....DOGNON
-- -- (professeur à titre personnel)....DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .....LEGER (L.)
Thérapeutique .....CONTE (M.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie.....(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique.....(GAUTHIER-VILLARS (Mlle F.)pr. s. ch. (BUSSER (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)

Anesthésiologie.VOURC'H (G.)

Bactériologie.(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)

Biochimie médicale.....(DESGREZ (P.) (p. s. ch. (POLONOSKI (J.) (m. conf.

Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports (PLAS (F.)

Ophtalmologie.....(BREGEAT (P.) (SARAUX (H.)

Orthopédie.....(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)

Oto-rhino-laryngologie.....DEBAIN (J.)

Parasitologie.....CHABAUD (A.)

Pathologie chirurgicale.....(BARCAT (J.) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)

Carcinologie.... (DENOIX (P.)
(MATHE (G.)

Dermato-Syphiligraphie.....DUPLERRAT (B.)

Electro-Radiologie.....LEDOUX-LEBARD

Hématologie..... (BILSKI-PASQUIER
(DAUSSET (J.)

Histologie..... (COUJARD (R.) pr.
(s. ch.
(MAROIS (M.)
(RACADOT (J.)

Hydrologie.....CORNET (A.)

Hygiène..... (BOYER (J.) pr.
(s. ch.
(CORRE-HURST
((Mme L.)

Maladies infectieuses... (BASTIN (R.)
(DUPONT (V.)

Médecine légale..... (DEROBERT (L.)
(p. s. ch.
(HADENGUE (A.)
(FOURNIER (E.)
(GUENIOT (M.)

Médecine du travail.....ALBAHARY (C.)

Neurologie.....LHERMITTE (F.)

Obstétrique..... (GRANJON (A.)
(HERVET (E.)
(LE LORIER (G.)
(MORIN (P.)
(MUSSET (R.)
(ROBEY (H.)
(THOYER-ROZAT (J.)

Pédiatrie-Puériculture.... (JOSEPH (R.)
(MANDE (R.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(ROSSIER (A.)

Pharmacologie... (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie.....DEJOURS (I.)

Physique médicale..... (GOUGEROT (L.) m.
(conf., pr. s. ch.
(KELLERSHOHN

Pathologie exotique.....SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale.... (CROSNIER (J.)
(HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.)
(MAURICE (J.)
(RICHET (G.)

Pathologie médicale..... (AUSSANNAIRE (M.)
(BOUR (H.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CASTAIGNE (P.)
(m. conf.
(CATINAT (J.)
(CONTAMAIN (F.)
(COURY (C.)
(FREZAL (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAROCHE (Cl.)
(LESOBRE (R.)
(MACREZ (C.)
(NICK (J.)
(PEQUIGNOT (H.)
(pr. s. ch.
(ROYER (P.)
(WOLFROMM (R.)

Pneumo-phtisiologie.....KREIS (B.)

Psychiatrie.....PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile.....DUCHE (D.)

Rhumatologie.....DELBARRE (F.)

Stomatologie..... (CERNEA (P.)
(CHAPUT (Mme A.)
(m. c. agr.
(GRELLET (M.)

Thérapeutique..... (CHASSAGNE (P.)
(LAMOTTE (M.)

Urologie.....QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie.....DEBLEYRE

Clinique chirurgicale... (ABOULKER (P.), (AMELINE (A.) pr. s. ch., (HUGUIER (J.), (OLIVIER (C.), (PADOVANI (P.), (POILLEUX (F.), (ROUX, (VERNE (J.M.)

Clinique médicale..... (DOMART (A.), (PERRAULT (M.), (RAMBERT (P.), (THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale..... (GRASSET (J.), (MAYER (M.), (RAVINA (J.)

Clinique ophtalmologique..... (DESVIGNES (P.), (OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino laryngologique....MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture.....LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique.....BARUK (H.)

Clinique urologique.....KUSS (R.)

Médecine légale....GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie.....HAUDUROY (P.) pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale .....RUDLER (J.) pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE :

(BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté...M. LENA (J.)

Secrétaires .....Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef.....M. le docteur HAHN (A.)

Conservateur.....Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) (Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), (QUIEVREUX (E.).

A MON FIANCE

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA FAMILLE BALLEREAU,

A MARIE-ODILE BONGRAND et JEAN-PAUL LECORCHE,

A JEANNINE COLAS,

A TOUS MES AMIS DE DAKAR ET DE PARIS.

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et dont les cours si vivants sont à l'origine de l'intérêt que nous portons à sa discipline. En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur BOIRON

Professeur de Bactériologie à la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Chef de service du B.C.G. à l'Institut Pasteur
de Dakar

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous guider dans notre étude. En faible témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur PAYET

Professeur de Clinique médicale

Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a guidé nos débuts en clinique.
En témoignage de notre admiration et de notre respect.

A Monsieur le Professeur JOANNON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris

Dont les cours inoubliables restent
pour nous le meilleur "programme de vie".
Un faible témoignage de notre gratitude
et de notre profond respect.

A V A N T - P R O P O S

Avant d'aborder le sujet de notre étude nous voudrions exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à ce travail.

M. le Professeur BOIRON a bien voulu nous initier à la pratique bactériologique. Il nous a patiemment conseillée et guidée dans la réalisation de ce travail qu'il nous avait confié. Nous le prions de croire à notre respect et notre gratitude.

Les recherches concernant l'immunité naturelle et la séro-anatoxithérapie ont été faites en étroite collaboration avec M. le Professeur ARMLNGAUD, chef du service des Maladies infectieuses à l'hôpital Le Dantec. Nous le remercions pour les données cliniques et immunologiques qu'il nous a ainsi apportées.

M. le Professeur BASSET, chef du service de Dermatologie de l'hôpital Le Dantec, nous a fourni les échantillons de sang prélevés sur les lépreux de la région de M'Bour. Nous l'en remercions vivement.

M. le Docteur PECARRERE, Directeur de la Santé publique du Sénégal, a eu l'obligeance de nous communiquer le résultat statistique des enquêtes concernant le tétanos. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

M. le Professeur LE CANNELLER, Médecin-chef de la Maternité africaine, M. le Médecin-chef de la Maison de Repos Mandel, Madame VERY, maîtresse sage-femme à la Maternité de l'hôpital Principal, nous ont donné les renseignements concernant les enfants nés dans ces établissements au cours de l'année 1961. Nous les remercions de leur aimable accueil.

Le Docteur GUERINAUD, Médecin-chef du service de Pédiatrie de l'hôpital Principal, le Docteur CHARREAU, chef de clinique, et son interne Catherine BALLEREAU, du service de Pédiatrie de l'hôpital Le Dantec, ont bien voulu rechercher pour nous les observations de tétanos ombilicaux traités au cours de l'année dernière. Nous les en remercions vivement.

M. BALLEREAU, ancien élève de l'Université d'Oxford, a traduit pour nous certains des textes anglais. Nous le remercions pour son aide amicale.

Mademoiselle MALLET, technicienne au service de Bactériologie de la Faculté de Médecine, a eu la charge de dactylographier et ronéotyper cette thèse. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements pour son précieux concours.

-=-=-=-

PREMIERE PARTIE

QUELQUES NOTIONS GENERALES SUR LE TETANOS.

"Le tétanos, la plus violente et la plus destructive des maladies convulsives.... attaque indistinctement en Asie, en Afrique, en Amérique et quelquefois en Europe, tous les individus du règne animal...." [47] . Cette citation, tirée d'un ouvrage de Dazille édité en 1788 et consacré au perfectionnement de la "Médecine pratique sous la zone torride" montre que les médecins du dix-huitième siècle connaissaient le tétanos et l'avaient rencontré sur tous les continents.

La connaissance du tétanos à cette époque n'est d'ailleurs pas faite pour nous surprendre puisque l'existence de la maladie était déjà signalée par Hippocrate quatre siècles avant l'ère chrétienne.

C'est le froid qui, pour Hippocrate, est à l'origine du tétanos : "Le froid cause des convulsions, le tétanos, des taches noires, des frissons fébriles. Le froid est l'ennemi des os, des dents, des nerf , du cerveau, de la moelle épinière, le chaud leur est favorable" [55] . Et pendant 22 siècles, le froid sera considéré par tous comme l'agent principal du tétanos. Il nous suffira de citer deux noms parmi les plus connus, celui d'Ambroise Paré, pour qui tétanos et spasme paraissent synonymes : "Quand le spasme survient par trop grand froid (d'autant qu'il est ennemy du cerveau, de la mouelle spinale et nerf), le malade...." [55] et celui du baron Larrey, médecin de la Grande Armée, qui au début du dix-neuvième siècle est toujours du même avis.

Or il y a deux siècles au moins que le tétanos est reconnu "plus fréquent entre les tropiques que dans nos climats" [47] . Il paraît à première vue difficile de concilier ces deux notions en apparence contradictoires, à savoir que le tétanos est engendré par le froid et qu'il sévit surtout dans les pays chauds. C'est alors que naît dans l'esprit ingénieux des médecins des siècles derniers, et notamment dans celui des praticiens exerçant en zones intertropicales, cette notion de l'action éminente du changement de température : "On y est incomparablement plus exposé (au tétanos) dans les régions chaudes que dans les climats froids.... Le tétanos essentiel peut survenir dans tous les lieux du monde, lorsqu'étant en sueur, on s'arrête dans les lieux bas, trop frais ou trop humides.... Quoique le tétanos accidentel, qui survient à la suite de blessure, soit beaucoup plus fréquent entre les tropiques que partout ailleurs.... (il) ne reconnaît le plus souvent d'autre cause que l'air frais et humide" [47] . Larrey, fort de l'expérience des campagnes napoléonniennes, pense de même : "Les blessés qui s'exposent pendant la nuit à l'impression immédiate de l'air froid et humide, surtout pendant le printemps, contractent facilement le tétanos ; cet accident, au contraire, paraît rarement lorsque la température est à peu près égale, soit en hiver, ou en été" [55] .

La fin du dix-neuvième siècle marque le début de la période étiologique contemporaine. En 1884 Carle et Rattone, reproduisant la maladie chez le lapin par l'inoculation dans le nerf sciatique de pus provenant d'une plaie tétanigène, établissent la nature microbienne du tétanos.

L'année suivante, Nicolaïer et Rosenbach obtiennent le même résultat avec de la terre de jardin et découvrent le germe responsable du tétanos, Plectridium tetani. Cette décou-

verte n'est pas accueillie sans quelque scepticisme ; citons notamment Corre : "Nicolaïer et Rosenbach croient avoir trouvé le parasite qui détermine le tétanos et déclarent avoir réussi à inoculer la maladie par des liquides de culture ; attendons encore avant d'accorder droit de cité.... pathologique à ce produit de la science allemande, après tant d'autres qu'il a fallu écarter ou rayer des cadres de l'étiologie infectieuse" [44] .

Les recherches se poursuivent et confirment les premiers résultats. Kitasato parvient en 1887 à cultiver le germe en milieu anaérobie. Trois ans plus tard, Knud Faber reproduit la maladie à l'aide d'un filtrat de culture ; il met donc en évidence l'existence d'un poison du bacille tétanique, la toxine, qui en se répandant dans l'organisme provoque l'apparition du tétanos.

Six années de recherches fécondes ont ainsi permis de découvrir l'étiologie du tétanos et d'établir la nature véritable de la maladie, une toxi-infection.

*

* *

"Les occasions de refroidissement seront évitées, surtout après une chaleur excessive...." ; par ces quelques mots, Corre [44] résume la prophylaxie du tétanos, telle qu'elle a été envisagée jusqu'à la fin du siècle dernier, c'est à dire tant que la maladie a paru avoir pour causes le froid et les brusques changements de température.

Quant au traitement, il découle tout naturellement de la cause du mal ; on luttera contre le refroidissement, par la chaleur : "le malade sera mis en lieu chaud comme en estuves, se donnant de garde de l'exposer incontinent au grand feu,

ou en bain tiède, et lui seront appliquez les linimens chauds cy-dessus mentionnez le long de l'épine du dos et à la partie malade" - A. Paré [55] -.

Mais il ne faudrait pas croire que les médecins du siècle dernier, s'ils se croyaient tenus d'accepter les doctrines classiques et d'appliquer les pratiques thérapeutiques traditionnelles, n'avaient pas fait déjà un certain nombre de constatations qui les rapprochaient de la découverte de la nature microbienne de l'affection et leur inspiraient des moyens thérapeutiques voisins des nôtres.

Par exemple, "les occasions de refroidissement seront évitées" [55], mais aussi et surtout "les plaies, chez tous les individus atteints d'un traumatisme, et le cordon ombilical, après la naissance, seront entretenus dans un grand état de propreté" [55] et à Bombay le docteur Blanc constate vers 1880 la diminution des cas de tétanos grâce aux progrès de la méthode antiseptique.

Egalement les bains chauds ou de vapeur demeurent toujours en honneur, mais on leur associe chloral, opium, curare et même Blanc supprime les applications chaudes et autres moyens jusque là utilisés dont il "avoue l'inutilité habituelle" et se borne à traiter les tétaniques par l'isolement dans une chambre tranquille et l'administration d'un peu de chloral, de lait, de toniques et quelques laxatifs.

La prévention et le traitement du tétanos sur des bases rationnelles reposent sur deux découvertes faites la première en 1890 et la seconde en 1923.

En 1890, Behring et Kitasato constatent que les animaux auxquels ils ont injecté de petites doses non mortelles de toxine tétanique élaborent une antitoxine. S'inspirant de ces travaux, Roux et Vaillard mettent au point en 1892 la séro-

thérapie antitétanique que Bazy applique pour la première fois à l'homme en 1894. Quant à la séroprévention du tétanos, elle est essayée timidement dès cette époque, mais c'est la guerre de 1914-1918 qui constitue son véritable banc d'épreuve, guerre au cours de laquelle le sérum utilisé préventivement sur une grande échelle consacre la valeur de cette méthode prophylactique, qui dès lors devient la sanction obligatoire de toute plaie pouvant être souillée par des spores tétaniques. Lt Drouet lors de la soutenance de sa thèse, en 1919, a pu dire : "Nous-même, en 1914, dans le service de notre maître Ombrédanne, à l'hôpital militaire de Verdun, avons été frappé de la disparition subite des cas de tétanos dès que tous les blessés ont pu être injectés" [56] .

En 1923, Ramon, s'inspirant des mémorables recherches qui lui ont permis de préparer l'anatoxine diphtérique, traite par le formol et la chaleur la toxine tétanique qu'il réussit à transformer en anatoxine, produit inoffensif et irréversible capable d'immuniser l'homme et les animaux contre le tétanos.

*

* *

La mise au point, effectuée par Ramon, de l'anatoxine tétanique constitue une grande victoire remportée sur le bacille tétanique.

En effet malgré les progrès accomplis depuis 1894 - 1895, date du début de la sérothérapie antitétanique, le tétanos demeure redoutable tant par le caractère atrocement douloureux de ses contractures que par l'issue, trop souvent fatale, de son évolution. Et s'il est possible, de nos jours, d'éviter l'apparition du tétanos, la maladie, une fois décla-

rée, conserve toute sa gravité. Quelques statistiques montrent bien ce double aspect de la lutte antitétanique.

En 1914, Bazy [11] dépouille une statistique portant sur 10.896 blessés, dont 129, soit 1 p.100, ont présenté un tétanos qui a évolué vers la mort dans 70 p.100 des cas.

Mathieu [125], en 1918, relève 1800 cas de tétanos publiés dans la presse médicale anglaise entre le mois d'août 1914 et le mois de juin 1917 et qui représentent une morbidité de 2 p.1000 blessés. La sérothérapie a été appliquée à tous les tétaniques ; la mortalité s'est élevée à 26,6 p.100 chez les sujets qui avaient reçu, au moment de la blessure, une injection préventive de sérum, et à 58,1 p.100 chez ceux qui n'en avaient pas reçu.

Une autre statistique de Bazy - in Leroux [114] -, faite en 1937, porte sur 778 cas de tétanos dont 485 se sont terminés par la mort, soit une mortalité de 62,3 p.100. Il est intéressant de noter que 97 p.100 de ces tétanos sont survenus chez des sujets n'ayant pas reçu d'injection préventive de sérum. Dans 536 cas, la maladie est apparue à la suite d'une blessure insignifiante n'ayant pas justifié une consultation médicale ; dans 47 cas, la porte d'entrée n'a même pas été retrouvée.

La différence du taux de morbidité enregistré en 1914 (1 p.100) et en 1917 (2 p.1000) montre l'efficacité de l'injection préventive de sérum antitétanique, pratique qui s'est généralisée au cours de la guerre. De même, le fait que 3 p.100 seulement des cas de tétanos, relevés par Bazy en 1937, soient survenus chez des sujets injectés préventivement est assez éloquent. La mortalité elle-même en est influencée ; elle reste toutefois toujours élevée, mais principalement lorsque le sujet n'a pas eu d'injection préventive de sérum.

Actuellement, il est admis que la mortalité se situe, en Europe, entre 40 et 60 p.100 ; le tétanos demeure donc une maladie grave.

Si les armes thérapeutiques modernes n'ont pas réussi à vaincre la maladie, elles ont toutefois modifié son épidémiologie, en ce sens que le tétanos ne se rencontre plus dans les mêmes circonstances qu'autrefois. On sait en effet que le bacille tétanique est un germe anaérobie, d'origine tellurique, et que pour provoquer l'apparition du tétanos il doit se trouver à l'abri de l'air et être associé à d'autres germes qui accaparent l'activité phagocytaire ; aussi toute plaie suspecte de réunir ces conditions entraîne-t-elle pour le médecin l'obligation de pratiquer une injection préventive de sérum antitétanique. En 1931, Hartmann [78] demandait à l'Académie de Médecine de nommer une commission afin de préciser les circonstances dans lesquelles le praticien est tenu de pratiquer cette injection préventive. Les conclusions de la commission furent les suivantes :

"1°) Dans tous les cas de plaies anfractueuses, dans les plaies moins importantes, lorsqu'elles sont compliquées de corps étrangers ou souillées par de la terre ;

Dans les plaies même minimes de la plante du pied ou des régions sous-unguéales, en particulier aux membres inférieurs, il convient de pratiquer le sérum antitétanique.

2°) Au contraire dans les plaies superficielles, faciles à nettoyer, dans les plaies nettes non compliquées de corps étrangers, non souillées par de la terre, on est autorisé à s'abstenir" [75].

Mais si les plaies importantes sont montrées au méde-

cin, il est bien rare qu'une plaie minime, sous-unguéale par exemple, nécessite, aux yeux du sujet qui en est porteur, une consultation médicale. Pour des raisons faciles à comprendre, il en est de même des avortements criminels.

D'autre part, l'immunité passive conférée par l'injection préventive de sérum étant de courte durée, surtout si le sujet a déjà reçu antérieurement un sérum thérapeutique, il arrive que le tétanos survienne lorsque l'antitoxine a disparu ou ne se trouve plus en quantité suffisante dans le sang. Mais de toute façon, même s'il n'empêche pas l'apparition du tétanos, le sérum en allonge la période d'incubation et en diminue la gravité car il est vérifié que la maladie est d'autant moins grave que cette incubation est plus prolongée. Ces tétanos post-sériques sont donc, en général, curables.

En réalité, la réduction du nombre de cas de tétanos est due à la généralisation de la vaccination antitétanique beaucoup plus qu'à l'action du sérum préventif. On peut affirmer actuellement que le tétanos ne survient jamais chez un sujet correctement et récemment vacciné à l'aide de l'anatoxine de Ramon. Et lorsqu'on se trouve en présence d'un tétanique, l'on peut être sûr que ce malade n'a jamais été vacciné ou bien qu'il l'a été mais incomplètement ou depuis trop longtemps ; et encore faut-il ajouter que dans ces deux dernières éventualités (vaccination incomplète ou trop ancienne) la maladie est généralement atténuée.

*

* *

Le tétanos survient donc chez des blessés qui ne sont pas vaccinés ou ont perdu la protection conférée par une

vaccination ancienne et qui n'ont pas reçu non plus de sérum préventif à l'occasion de leur blessure récente. Il se voit souvent à la suite de plaies minimes, et même de simples excoriations cutanées ; il peut également succéder à des interventions chirurgicales qui ont été pratiquées apparemment dans de bonnes conditions d'asepsie et, pour cette raison, n'ont pas justifié l'emploi de sérum.

Les sujets du sexe masculin, en raison de la violence de leurs jeux, puis de leur activité professionnelle, ont toujours été plus exposés aux risques de tétanos que les sujets du sexe féminin. Ce sont eux qui ont donc payé le plus lourd tribut à l'infection tétanique, ainsi que le prouvent de multiples statistiques anciennes qui aboutissent toutes à la même conclusion, à savoir que sur 100 sujets morts de tétanos, 60 sont du sexe masculin et 40 du sexe féminin [114]. Et pourtant seules les femmes sont exposées au tétanos post-abortum, cette forme plus fréquente qu'on ne le croit généralement - Mollaret [132] - et en tout cas particulièrement meurtrière : 85,36 p.100 de décès dans la statistique d'Auvray [4]. Par conséquent si les décès par tétanos étaient autrefois plus nombreux dans le sexe masculin, ce n'est pas parce que la maladie était plus grave mais tout simplement plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Actuellement il n'en est plus de même ; l'étude de 210 cas de tétanos, faite à l'hôpital Claude Bernard par Mollaret, Bastin, Goulon, Rapin, Lissac, Pocidalo et Chassigneux [132] montre en effet que si, jusqu'à 20 ans et après 40 ans, l'homme contracte plus fréquemment que la femme un tétanos, c'est le contraire qui se produit pour la tranche d'âge de 20 à 40 ans. En effet, sur ces 210 tétaniques, il y avait 90 sujets du sexe masculin et 120 du sexe féminin, ainsi répartis

en fonction de l'âge :

Age	sexe masculin	sexe féminin
de 0 à 19 ans	5	2
de 20 à 39 ans	7	47
au-delà de 40 ans	78	71
total	90	120
	210	

De 20 à 40 ans, les hommes sont protégés, en France, par la vaccination effectuée au cours du service militaire ; il en résulte que la morbidité tétanique est beaucoup plus élevée chez les femmes aux âges moyens de la vie. De 0 à 20 ans - avant vaccination - et après 40 ans - faute de rappels l'immunité vaccinale développée à la suite de la vaccination faite dans l'armée s'est estompée peu à peu et a fini par disparaître - l'homme demeure, comme autrefois, la principale victime.

Leroux [114], dans sa thèse, aboutit à des conclusions analogues : chez les sujets de 20 à 40 ans, et le tétanos puerpéral mis à part, "sur un total de 1105 décès, on compte 637 femmes contre 468 hommes, soit 57,64 p.100 contre 42,36 p.100. Par contre si l'on considère les sujets âgés de 40 à 59 ans, on retrouve la proportion d'antan : sur 2299 décès, il y eut 1488 hommes soit 64 p.100 pour 811 femmes (36 p.100)".

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet et de le développer plus longuement au cours du chapitre sur l'immunité acquise. Qu'il nous soit cependant permis d'insister dès maintenant sur l'importance de la vaccination antitétanique et la nécessité d'entretenir l'immunité par des rappels d'anatoxine, car les quelques chiffres que nous avons rapportés suffisent à montrer que la vaccination antitétanique est l'arme la plus efficace dans la lutte contre le tétanos.

MORBIDITE ET MORTALITE TETANIQUES AU SENEGAL.

Il est une notion bien admise au Sénégal, c'est que le tétanos y est très répandu.

Etudions le relevé des statistiques officielles de la Direction de la Santé publique pour l'ensemble du territoire sénégalais.

année	cas de tétanos	décès par tétanos
1935	198	44
1936	136	33
1937	140	35
1938	114	24
1939	86	33
1940	89	39
1941	164	
1942	124	82
1943	164	56
1944	57	28
1945	172	85
1946	449	133
1947	474	154
1948	473	167
1949	566	202
1950	599	231
1951	615	363
1952	640	232
1953	112	33
1954	98	19
1955	94	23
1956	386	94
1957	405	69
1958	897	66
1959	1.089	115
1960	695	108

Le tableau semble montrer une nette augmentation de la fréquence du tétanos depuis 1946 ; en fait cette date mar-

que l'ouverture de nouveaux dispensaires et l'augmentation du rythme des tournées médicales dans l'intérieur du pays, elle a donc permis de faire, mieux qu'au cours des années précédentes, le diagnostic positif de tétanos ; inversement c'est à un ralentissement de l'action médicale qu'il faut attribuer le petit nombre de cas de tétanos dépistés au cours des années 1953, 1954 et 1955.

Si nous nous référons aux chiffres des trois dernières années, 1958, 1959 et 1960, nous voyons que le tétanos atteint en moyenne 900 personnes par an ; le Sénégal compte 2.200.000 habitants, la morbidité serait donc de l'ordre de 40 p.100.000.

Retenons enfin de ce tableau que les 8872 cas signalés de 1935 à 1960 et dont nous connaissons l'issue ont provoqué 2468 décès ; la mortalité est donc de 27 p.100, mortalité évidemment faible si on la compare à celle observée en Europe et qui avoisine 50 p.100.

Un taux de morbidité tétanique de 40 p.100.000 est déjà très élevé - par comparaison, celui de la France n'excède certainement pas 3 p.100.000 -, mais il ne nous paraît pas correspondre à la réalité et comme Sénécal et Ceccaldi nous pensons que "nombre de cas de tétanos survenus en brousse et parfois même en ville échappent encore au recensement par ignorance de diagnostic ou négligence de déclaration, ce qui fausse les statistiques de morbidité comme de mortalité" [202] . En 1946, Déjou et Roustaing insistaient eux aussi sur le grand nombre des atteintes de tétanos : "La fréquence du tétanos est telle à Dakar que l'on peut le considérer comme un fléau,..." [51] . Le professeur Boiron, à la suite d'une enquête personnelle effectuée en 1958 auprès de divers médecins du territoire, a établi que la morbidité pouvait être évaluée à un taux de 75 p.100.000, tétanos ombilical compris, et de 50 p.100.000

si l'on excepte le tétanos ombilical - résultats rapportés en 1961 [21] -. Le tétanos est donc 25 fois plus fréquent au Sénégal qu'en France ; quant à la mortalité, elle paraît être de 25 p.100 chez l'adulte et de 85 p.100 chez le nourrisson.

Sénécal et Ceccaldi ont insisté par ailleurs sur la grande fréquence du tétanos ombilical : "A Dakar, en 1954-1955, on a relevé l'hospitalisation de 103 cas de tétanos du nouveau né pour 12.600 naissances déclarées (soit 0,8 p.100) ; mais comme on n'observe jamais de cas de tétanos lorsque l'accouchement est fait à la Maternité, il paraît plus juste de rapporter le nombre de cas de tétanos du nouveau-né au nombre d'accouchements faits à domicile : la proportion s'élève alors à 1,4 p.100 en moyenne ! " [202] .

Mafart de son côté [118], insiste sur la grande fréquence de l'infection tétanique dans le relevé qu'il fait des malades admis pour tétanos dans son service pendant la même période, c'est à dire du premier juillet 1954 au 31 juillet 1955 ; il s'agit des 103 cas de tétanos ombilicaux signalés ci-dessus par Sénécal et Ceccaldi, et de 138 cas de tétanos divers (tétanos ombilical excepté) qui se répartissent ainsi :

	T. bénins	T. majeurs	T. graves	Totaux
sexe masculin.....	13	27	31	71
sexe féminin.....	8	19	40	67
total.....	21 (15,2 p.100)	46 (33,3 p.100)	71 (51,4 p.100)	138

La gravité est évaluée en fonction des signes cliniques ; la lecture des observations permet d'aboutir à cette notion, d'ailleurs bien connue, que les tétanos bénins ont une incubation de 8 à 15 jours et les tétanos graves une incubation raccourcie. Plus de la moitié des cas de tétanos observés à Dakar sont des tétanos graves. Toutefois le nombre de décès n'excède pas 43 pour 138 cas, c'est à dire que la mortalité n'est que de 31,1 p.100.

*

* *

Quelle est la raison de la fréquence particulière du tétanos en milieu tropical africain ? Il faut sans doute envisager plusieurs facteurs favorisants qui, pour Mafart [118] et pour Sénécal et Ceccaldi [202], sont au nombre de trois : les facteurs géologiques, les facteurs climatologiques et les facteurs humains.

En ce qui concerne la pédologie, nous savons que certains sols sont tétanifères : sols calcaires pour les uns - Mafart [118] - argileux pour d'autres - Möse [135] -. Ces deux sortes de roches se rencontrent au Sénégal. D'autre part, si le tétanos se voit dans des régions, comme le Sud-Cameroun, où il n'y a ni bovidés ni équidés, il ne fait pas de doute que la présence d'abondants troupeaux dispersés sur toute l'étendue du pays soit une source importante de dissémination des spores et des bacilles tétaniques.

Le climat, chaud et humide, favorise la pullulation de la flore microbienne. Or nous connaissons l'importance du rôle tenu par les germes associés au bacille tétanique, dans l'apparition du tétanos.

Mais de tous les facteurs qui peuvent provoquer ou favoriser cette maladie, les plus importants sont, incontestablement, les facteurs humains. Les conditions d'hygiène dans lesquelles vivent les populations africaines sont très défectueuses. Certaines coutumes : marche pieds nus, accouchement à même le sol s'il a lieu à domicile, pansement ombilical fait par la famille avec de la terre, tatouages, percées d'oreilles, circoncision, effectués sans aucune précaution d'asepsie ; tous ces actes courants en milieu africain ne peuvent que favoriser l'infection. Si l'on ajoute à cela l'absence de vaccination antitétanique, on ne peut s'étonner que l'Africain soit particulièrement exposé aux risques de tétanos.

En ce qui concerne la mortalité, nous avons vu, et c'est là un caractère particulier du tétanos observé au Sénégal et en plusieurs autres pays d'Afrique, qu'elle se situe autour de 30 p.100 ; il semble donc, à lire les statistiques, que le tétanos est moins grave en Afrique qu'en Europe. Soulignons d'abord qu'en ce qui concerne les tétaniques traités en milieu hospitalier, et dont le diagnostic est suffisamment étayé pour ne pouvoir être mis en doute, le taux de mortalité n'est pas toujours aussi faible qu'on le dit généralement ; s'il n'est que de 31,1 p.100 pour Mafart [118] , il atteint respectivement 48 p.100 et 50 p.100 dans les deux statistiques établies par Déjou et Roustaing [51, 52] . Cette précision donnée, rappelons que le tétanos ombilical (au Sénégal comme ailleurs il est d'un pronostic redoutable) est exclu des statistiques sénégalaises de mortalité tétanique ; soulignons en outre deux points qui nous paraissent dignes d'intérêt : l'avortement provoqué peut être considéré comme n'existant pas au Sénégal, il en résulte que l'on ne voit pas de tétanos post-abortum, cette forme particulièrement meurtrière qui aggrave

les statistiques européennes ; enfin il est des tétanos qui sont fréquents au Sénégal et ont une réputation méritée de bénignité relative, ce sont notamment ceux qui se déclarent après une percée d'oreilles.

Nous pensons que si l'on veut tenir compte de ces quelques considérations, l'on peut en arriver aisément à la conclusion que le tétanos sénégalais ne diffère guère par sa gravité de la maladie observée en Europe.

*

* *

La lutte contre le tétanos a été entreprise au Sénégal depuis plusieurs années.

A Dakar et dans les villes du territoire, un grand nombre de femmes viennent accoucher dans les maternités. Dans ces établissements les nouveau-nés reçoivent dans les 48 heures qui suivent la naissance une injection préventive de sérum antitétanique :

-soit 1500 U contenues dans 1 ou 2 ml de sérum purifié de l'Institut Pasteur
-soit 750 U -- -- 1 ml de sérum purifié à 1500 U pour 2 ml
-soit 1000 U -- -- 1 ml de sérum purifié à 10.000 U pour 10 ml
-soit 600 U -- -- 2 ml de sérum ordinaire à 1500 U pour 5 ml.

Les pansements ombilicaux sont faits à la maternité, puis dans les dispensaires de ville. Grâce à cette mesure l'on peut dire que le tétanos ombilical a pratiquement disparu chez les enfants mis au monde dans les maternités. Il est bon de noter également que le sérum thérapeutique injecté au nouveau-né ne paraît provoquer ni accident, ni incident.

La prévention du tétanos est beaucoup plus difficile à réaliser, lorsqu'il s'agit d'accouchements à domicile. Un effort est entrepris en vue d'éduquer les mères ainsi que les matrones, ces femmes de bonne volonté auxquelles il faut apprendre à ne rien faire pendant l'accouchement, puis à couper et panser correctement le cordon de l'enfant qui vient de naître. Les enfants nés en dehors des maternités méritent plus que tous autres d'être protégés contre le tétanos. A Dakar ils doivent être conduits dans les 48 heures qui suivent la naissance à un dispensaire où l'injection préventive de sérum antitétanique est pratiquée séance tenante ; faute de cette présentation dans les délais impartis, les mères n'obtiennent pas le certificat d'accouchement qui leur est nécessaire pour l'obtention des allocations familiales.

Cette politique a donné des résultats satisfaisants ; en effet l'enquête à laquelle nous venons de nous livrer pour la ville de Dakar au cours de l'année 1961 nous montre que sur un total de 19.630 naissances d'enfants vivants, dont 14.997 mis au monde dans les maternités et 4.633 à domicile, le nombre des cas de tétanos ombilicaux s'est élevé à 43, soit 0,21 p.100. La proportion des cas de tétanos est donc quatre fois plus faible qu'en 54-55 (0,8 p.100) ; ce progrès est à mettre à l'actif de la sérothérapie. Il faut signaler toutefois le cas de deux enfants qui malgré l'injection préventive de sérum effectuée à la naissance ont contracté un tétanos qui s'est terminé une fois par la mort.

La prophylaxie des tétanos autres que le tétanos du nouveau-né peut être assurée par la séroprévention ; cette méthode n'a qu'une efficacité relative car elle est rarement appliquée, la plupart des plaies et blessures n'étant soignées ni par un médecin, ni dans un dispensaire. Seule la vaccina-

tion antitétanique (elle n'est pas obligatoire au Sénégal) permettrait de protéger efficacement la population contre les risques de tétanos. Sur les recommandations du professeur Boiron, le Ministre de l'Education Nationale du Sénégal a décidé en 1960 le principe de la vaccination mixte antidiphtérique et antitétanique de la population scolaire du territoire (la diphtérie, sans présenter par sa gravité un péril, existe tout de même au Sénégal) ; il s'agit d'environ 150.000 enfants fréquentant les diverses écoles du pays et qui doivent être tous vaccinés en trois ans. Les crédits ont été délégués en 1961 et la première tranche de 50.000 vaccinations a été entreprise au début de l'année scolaire 1961-1962 ; elle se poursuit actuellement.

L'on peut ainsi espérer que d'ici trois ans, un tiers environ de la population d'âge scolaire sera protégé contre le tétanos (le taux de scolarisation a été chiffré récemment, il est de 36 p.100).

Il serait par ailleurs souhaitable que les services de protection maternelle et infantile puissent entreprendre parallèlement la vaccination antitétanique des enfants dès la première année de leur vie.

Quoi qu'il en soit, il faut noter la prise de conscience par les autorités sanitaires sénégalaises du fléau que le tétanos constitue pour leur pays.

D E U X I E M E P A R T I E

PROJET D'ETUDE

La vaccination antitétanique, seule méthode capable de réduire l'incidence du tétanos, vient d'être entreprise au Sénégal depuis quelques mois seulement et elle est limitée pour le moment aux enfants des écoles. Le Sénégalais "tout venant" et par conséquent non vacciné constitue donc, en ce qui concerne l'immunologie du tétanos, un terrain neuf ; cet état de fait a incité le professeur Boiron à entreprendre quelques recherches sur des sujets relatifs au tétanos et qui ne lui paraissaient pas parfaitement éclaircis.

Il en est ainsi par exemple de l'immunité naturelle contre le tétanos et de l'action protectrice que certaine maladie (la lèpre) pourrait exercer sur le tétanos.

Il n'a pas non plus paru inutile de préciser une fois pour toutes si le tétanique guéri est immunisé contre le tétanos, surtout dans un pays où la maladie est fréquente et peut par conséquent frapper à deux reprises consécutives un même sujet.

Pour le cas où la maladie n'immuniserait pas contre une nouvelle atteinte, il est également important de rechercher si les méthodes thérapeutiques classiques sont capables de conférer pour l'avenir une protection durable.

Nous avons collaboré à ces travaux entrepris dans le cadre des activités du service de bactériologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar et effectués en étroite collaboration avec les cliniciens de l'hôpital Le Dantec et principalement avec le professeur agrégé Armengaud, chef du

service des maladies infectieuses de l'hôpital de Fann.

Parallèlement à ces recherches nous nous sommes intéressée à l'action à long terme de la vaccination antitétanique et à la rapidité d'action des rappels d'anatoxine chez les sujets anciennement vaccinés, ainsi qu'à la valeur curative de l'anatoxine et de l'antitoxine tétaniques ; mais ce sont là des recherches à long terme et encore à peine ébauchées ; aussi nous garderons-nous à leur égard de toute conclusion hâtive.

*

* *

Les expériences faites au cours de cette étude ont consisté principalement en recherche et titrage des antitoxines contenues dans le sang de divers sujets, c'est à dire sujets sains jamais vaccinés, lépreux non vaccinés, anciens tétaniques ; nous avons étudié également l'action des rappels d'anatoxine sur les anciens vaccinés.

Notre technique de titrage des antitoxines, inspirée de la méthode d'Ehrlich, est celle employée par le docteur Laffaille dans son service de l'Institut Pasteur de Paris.

Il faut d'abord posséder une toxine dont nous connaissions exactement le titre. Dans ce but nous effectuons des dilutions de cette toxine à des taux différents, par exemple à 1/250, 1/275, 1/300, 1/325 et 1/350. Parallèlement nous préparons des dilutions de sérum ; à cet effet nous disposons d'une antitoxine étalonnée ; si l'antitoxine-étalon que nous possédons contient par exemple cinq unités par ml, nous la diluons à 1/50 et ainsi chaque ml d'antitoxine diluée contient 1/10 unité antitoxique.

Cinq petits verres à expériences reçoivent chacun un ml de sérum-étalon dilué à 1/50 (1/10 UA), un ml de l'une des cinq dilutions de toxine et un ml d'eau physiologique de façon à ce que le volume final soit de trois ml. On laisse mûrir à 37°C pendant une heure les mélanges que l'on conserve ensuite 22 heures à une température de +4 à +6 °C.

Les 24 heures écoulées, le contenu des verres est inoculé dans les muscles de la patte postérieure d'un cobaye de 350 g , un mélange toxine-antitoxine par cobaye. Dans le cas présent, cinq cobayes sont nécessaires à l'expérience ; les animaux sont placés en observation ; supposons que les cobayes ayant reçu

- le 1er, 1/10 UA + 1 ml tox. 1/250(
- le 2ème, 1/10 UA + 1 ml tox. 1/275) meurent en moins de 4 jours
- le 3ème, 1/10 UA + 1 ml tox. 1/300(
- le 4ème, 1/10 UA + 1 ml tox. 1/325 meure en 4 jours
- le 5ème, 1/10 UA + 1 ml tox. 1/350 meure en plus de 4 jours ;

nous dirons que la toxine étudiée contient 1/10 L + par ml de cette toxine diluée à 1/325.

Si l'on veut empêcher un cobaye de 350 g de mourir en 96 heures du fait de l'inoculation d'un ml de notre toxine diluée à 1/325, il faut lui injecter en même temps une quantité d'antitoxine légèrement supérieure à 1/10 unité antitoxique. Le raisonnement nous permet de conclure (et la pratique nous en apporte la démonstration) que si l'on veut de même empêcher un cobaye de 350 g de succomber en 96 heures à l'inoculation d'un ml de la même toxine 1/325 diluée encore 30 fois, il faut lui injecter la quantité d'antitoxine juste supérieure au trentième d'1/10 UA, c'est à dire à 1/300 UA.

Ce taux d'antitoxine de 1/300 UA est important à déterminer puisqu'il correspond, nous le savons, à la limite de protection certaine de l'homme contre le tétanos. Il nous suffira par conséquent, dans les expériences que nous allons entreprendre, de remplacer l'antitoxine-étalon par le sérum des sujets que nous désirons éprouver pour pouvoir mesurer la résistance de ces sujets au tétanos.

Le cobaye de 350 g, inoculé avec le mélange contenant un ml de notre toxine 1/325 diluée au trentième et un ml du sérum à tester, survivra si ce sérum contient au moins 1/300 UA par ml et appartient donc à un sujet réfractaire au tétanos.

Par cette méthode nous avons pu préciser de certains échantillons de sérum que leur teneur en antitoxine était inférieure à 1/300 et même à 1/500 UA/ml tandis que celle d'autres échantillons était supérieure à 20 et même 30 unités pour un ml , avec bien entendu tous les intermédiaires possibles ; il suffit de faire varier le taux des dilutions de toxine et d'utiliser autant de cobayes que l'on emploie de dilutions de toxine, pour connaître l'activité antitoxique d'un sérum.

L'IMMUNITE NATURELLE CONTRE LE TETANOS.

A - Chez l'Africain en bonne santé -

Il n'est pas possible d'envisager la question de l'immunité antitétanique naturelle de l'homme sans se référer aux travaux de Tenbroeck et Bauer. Ces auteurs recherchant en 1922 [208] le bacille tétanique dans les selles de 78 Chinois, à Pékin, obtiennent un résultat positif dans 34 p.100 des cas ; ils en concluent que le germe se développe dans le tube digestif de l'homme. En 1923 [209], poursuivant leur étude par la recherche de l'antitoxine tétanique dans le sang, ils déclarent l'avoir décelée chez 37,5 p.100 des sujets examinés, pourcentage voisin de celui des porteurs de germes. En 1926 [210], ils immunisent des cobayes en leur faisant ingérer un bouillon de culture de bacille tétanique ; six mois plus tard ces animaux sont inoculés avec des spores provenant de bacilles connus : ils résistent aux spores correspondant à un bacille du même type que celui qui a été ingéré. Ces auteurs concluent que l'homme, possédant différents types de bacilles tétaniques dans son tube digestif, doit être immunisé contre ces types de bacilles.

Aucune des recherches effectuées pour confirmer ces résultats n'a été couronnée de succès.

Ramon et Descombey [148] n'ont jamais pu trouver trace d'antitoxine naturelle chez les chevaux, pourtant porteurs de bacilles tétaniques. Poursuivant ces recherches avec Lemétayer, Ramon [154] n'a pas obtenu davantage de résultats positifs chez le porc, le chien, le singe, le lapin, le cobaye et

le rat. La poule présente une résistance naturelle au tétanos, mais aucune antitoxine n'est décelable dans son sérum. Seuls les ruminants, grâce à des dispositions anatomiques particulières et à l'alcalinité de leurs sucs digestifs, sont capables de développer une immunité antitoxique naturelle. En 1927, Ramon et Zoeller [149] se sont adressés à l'homme ; ils n'ont jamais pu déceler la moindre trace d'antitoxine dans le sérum sanguin des adultes non vaccinés (plus de 100) auxquels ils se sont adressés.

Ramon et Zoeller ont alors pensé que les résultats de Tenbroeck et Bauer dépendaient peut être d'un facteur racial ; pour cette raison, ils ont examiné successivement le sang de 26 Annamites, 9 Noirs d'Afrique et 6 Arabes ; aucun de ces sujets ne possédait d'antitoxine tétanique [150] . Rappelant en 1933 à la tribune de la Société de Biologie ces résultats ainsi que ceux, identiques, obtenus par Coleman et Meyer chez 44 sujets, Tsen et Ch'ang chez 83 Chinois, et ceux de Buxton et Glenny chez 500 chevaux, Ramon et Lemétayer [151] ont rapporté avoir eux-mêmes recherché vainement l'antitoxine tétanique dans le sérum de 100 chevaux.

S'il est donc maintenant bien démontré que le sang de sujets de race blanche ne contient pas naturellement d'antitoxine tétanique, il nous a semblé qu'il était audacieux de porter une affirmation définitive reposant seulement sur l'examen du sang de 9 Africains. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de préciser le comportement de quelques habitants du Sénégal.

A cet effet, nous avons étudié le sang de 27 Africains apparemment sains : 15 échantillons ont été recueillis sur des écoliers de Dakar âgés de 13 à 16 ans et 12 sur des

adultes, 6 de la région de Podor et 6 de Dakar (les premiers résultats acquis ont fait l'objet de la communication [20]).

Avant de donner les résultats de ces recherches, il nous paraît bon de rappeler que depuis les travaux effectués par Ramon et Descombey [148], par Sacquépée, Pilod et Jude [194], par Laffaille, Bonnefoi et Paris [92] et par bien d'autres expérimentateurs, on considère qu'un être humain ne peut être protégé contre le tétanos s'il ne possède au moins 1/500 unité antitoxique par ml sérum (1/500 UA/ml), mais que la limite inférieure de protection certaine doit être fixée à 1/300 UA/ml.

Les 27 Africains qui font l'objet de cette expérience sont des sujets présumés sains et pris au hasard des circonstances ; 15 d'entre eux sont des écoliers âgés de 13 à 16 ans à qui nous avons fait une prise de sang en même temps que la première injection d'anatoxine mixte antidiphtérique et antitétanique (début de la vaccination systématique) ; les 12 autres concernent des adultes ; dans six cas sujets habitant Dakar et qui se présentant à la consultation pour plaie ont été saignés en même temps qu'ils étaient soumis à la séroanatoxiprévention ; les 6 autres fois il s'agit de bergers peulhs faisant partie du campement de Lagbar (région de Podor) dans lequel nous avons recherché les signes actuels ou les stigmates d'une syphilis endémique.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 6 adultes Podor : $<$ 1/500 UA par ml sérum,
- 6 adultes Dakar : $<$ 1/500 UA par ml sérum,
- 15 écoliers Dakar : 14 : $<$ 1/500 UA par ml sérum,
  1 : $<$ 1/100 et $>$ 1/300 UA par ml sérum.

Les 26 premiers sujets n'ont pas d'antitoxine tétanique dans le sang.

Le dernier sujet est protégé contre le tétanos, c'est un écolier âgé de 14 ans. Le titrage des antitoxines tétaniques ayant été fait pour des raisons matérielles avec un certain retard, l'enquête à laquelle nous nous sommes livrés ne nous a donné aucun renseignement précis ; et, comme en particulier la vaccination a été entreprise le jour même de la prise de sang, il nous a été impossible de nous livrer ultérieurement à un nouveau contrôle valable du sérum de ce sujet ; nous n'avons pas pu déterminer davantage si l'enfant aurait reçu dans le passé l'anatoxine tétanique (cette vaccination qui n'est pas obligatoire n'a pratiquement jamais été effectuée jusqu'ici, à l'exception toutefois d'un essai limité de vaccination triple mixte associée - DTTAB - entrepris vers 1956 par le médecin-inspecteur des écoles et ayant porté sur quelques dizaines d'élèves dont nous n'avons pu avoir la liste).

Ce cas particulier mis à part, nos résultats confirment ceux obtenus par Ramon et la plupart des auteurs et nous permettent d'affirmer que l'Africain, qu'il vive en Europe ou en Afrique, ne possède aucune immunité naturelle contre le tétanos. Il nous est donc permis de conclure que l'homme, quelles que soient son origine ethnique et ses conditions de vie, est incapable de s'immuniser naturellement contre le tétanos.

B - Chez le lépreux -

Il est une croyance profondément enracinée au Sénégal et selon laquelle les lépreux seraient réfractaires au tétanos. Les médecins eux-mêmes ne sont pas loin de partager

cette croyance. Les médecins de la léproserie de Balling (région de M'bour), en réponse à nos questions, nous ont avoué n'avoir jamais constaté un seul cas de tétanos chez les lépreux, sujets pourtant très sensibles aux infections intercurrentes et présentant souvent des plaies et des ulcères, porte d'entrée idéale pour le bacille tétanique et ses spores.

Précisons que le tétanos est aussi fréquent à M'bour que dans toutes les autres régions du Sénégal ; le fait nous a paru étonnant et nous nous sommes demandés si nous nous trouvons ici devant un de ces cas de maladies immunisantes dont l'on cite quelques exemples, d'ailleurs à vrai dire peu convaincants.

Nous avons d'abord recherché si aucun lépreux atteint de tétanos ne se trouvait dans les centres hospitaliers de Dakar, et aussitôt le professeur Armengaud nous a appris qu'en un an il avait traité pour tétanos, dans son service des maladies infectieuses, deux lépreux.

Cette notion clinique évidente (existence de cas de tétanos chez les lépreux) méritait toutefois une sanction d'ordre immunologique. A cet effet nous avons examiné le sang de 20 lépreux indemnes de tétanos, dont 14 étaient porteurs de plaies multiples. Le résultat a été le même pour tous :

- 20 lépreux : $<$ 1/500 UA par ml sérum.

Un vingt et unième sujet a posé un problème délicat. Il s'agissait d'une lépreuse admise dans le service de chirurgie de l'hôpital Le Dantec pour une collection suppurée du sein ; l'incision de l'abcès a été suivie d'un tétanos qui a justifié le transfert de la malade dans le service des contagieux. Cette femme est morte de tétanos très rapidement ; elle n'était donc pas, quoique lépreuse, protégée contre le téta-

nos ; or le titrage des antitoxines tétaniques effectué sur un échantillon de sang prélevé au moment de l'entrée dans le service des contagieux, avant tout traitement, a révélé la présence d'antitoxine tétanique :

- > 1/10 UA par ml sérum.

S'agissait-il d'une immunité humorale due à la maladie de Hansen ? mais alors, pourquoi la malade avait-elle contracté un tétanos, et surtout un tétanos aussi grave puisque rapidement mortel ?

L'enquête à laquelle nous nous sommes livrés nous a donné la solution du problème : nous avons appris que la lépreuse avait reçu dans le service de chirurgie, dès l'apparition des premiers symptômes de tétanos, et avant le transfert au service des contagieux, une injection de sérum antitétanique ; ce sont donc les antitoxines du sérum thérapeutique que nous avons retrouvées dans l'échantillon de sang recueilli chez cette lépreuse.

Et nous concluons que la lèpre ne protège pas contre l'infection tétanique.

*

* *

Les 47 résultats que nous apportons et qui concernent 27 sujets sains et 20 lépreux, tous Africains (nous laissons de côté la lépreuse qui a reçu du sérum) viennent confirmer et compléter les constatations faites par Ramon sur 9 sujets de race noire.

A leur lumière, nous pouvons dire que l'Africain de

l'Ouest est aussi désarmé que l'Européen devant la maladie tétanique et qu'il n'est pas capable de s'immuniser naturellement. Et nous affirmons avec Ramon [168], Gastinel [71], Lemierre [109], d'Antona [1] et de nombreux autres auteurs que l'homme n'élabore jamais spontanément d'antitoxine naturelle contre le tétanos.

LE TETANOS PROVOQUE-T-IL L'IMMUNITE ?

Si l'homme en bonne santé est incapable de développer dans son organisme une immunité naturelle contre le tétanos, l'on peut se demander si le tétanique ayant survécu à la maladie est susceptible d'avoir acquis une certaine résistance vis-à-vis de l'infection tétanique. Puisque l'injection d'anatoxine, comme d'ailleurs celle de toxine à dose infra-mortelle, entraîne l'élaboration active d'une antitoxine persistant longtemps dans l'organisme, il paraît en effet logique d'admettre que la toxine sécrétée en cours de maladie par le bacille tétanique doit avoir une action identique et être susceptible de conférer une immunité durable.

Effectivement une opinion ancienne veut que le tétanos soit une maladie qui immunise contre une nouvelle atteinte et même de nos jours Gastinel admettait encore en 1949 que "lorsque l'organisme a triomphé du tétanos, il reste immunisé" [69] ; quelques années plus tard le même auteur reconnaissait, il est vrai, qu' "il est difficile d'affirmer l'acquisition d'un état réfractaire" [71] après une atteinte de tétanos.

En fait il ne semble pas que le tétanos crée l'immunité et l'on trouve dans la littérature quelques exemples de reprise de la maladie, soit reprise précoce pendant la convalescence et il s'agit alors d'une rechute, soit reprise tardive survenant parfois plusieurs années après la guérison et c'est alors une récidive. De Lavergne [96] a eu l'occasion de traiter deux atteintes de tétanos survenues chez le même sujet à plusieurs années d'intervalle. Riser, Pigassou et Ribaut

[188] signalent trois cas de récidive et Paraf [142] cite l'observation faite par Rocher d'une récidive survenue 26 ans après la première atteinte. Un nouveau cas de récidive a été constaté récemment à Dakar, dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital Le Dantec. Laroche [93] et Vaillard [212] admettent qu'une première atteinte de tétanos ne confère pas l'immunité et selon Vaillard les faits expérimentaux montrent même que l'animal guéri de tétanos présente ultérieurement une sensibilité accrue.

Se plaçant sur le plan immunologique, Ramon et Zoeller [150] n'ont trouvé en 1927 aucune trace d'antitoxine chez des sujets qui avaient présenté dans le passé un tétanos. En 1935 Ramon et Lemétayer [154] ont constaté que plusieurs anciens tétaniques ne possédaient pas d'antitoxine dans leur sérum et qu'ils réagissaient à la stimulation vaccinale de la même façon que des sujets neufs.

Nous avons procédé pour notre part à quelques constatations sur 15 malades admis pour tétanos à l'hôpital Le Dantec.

Le titrage des antitoxines tétaniques a été effectué sur un échantillon de sang prélevé chez chacun de ces malades, à leur entrée à l'hôpital et avant tout traitement :

- 14 tétaniques : $< 1/500$ UA par ml sérum,
- 1 tétanique : $> 1/500$ et $< 1/300$ UA par ml sérum.

Nous ne pouvons dire à quoi est dû le faible taux d'antitoxine décelé dans le sang du quinzième sujet ; quoi qu'il en soit cela montre qu'il faut bien exiger 1/300 UA par millilitre de sérum comme limite inférieure de la protection certaine.

Le traitement spécifique appliqué à ces 15 sujets a consisté uniquement en sérum antitétanique, à l'exclusion de

toute anatoxine. Nous avons pu examiner après guérison, à une ou plusieurs reprises selon les cas, 10 malades dont l'affection a évolué favorablement :

- 1 = > 1/100 et < 1/10 UA 2 mois après sérothérapie antitétanique
- 1 = > 1/300 et < 1/100 UA 2 mois après -- --
- 1 = > 1/500 et < 1/300 UA 8 mois après -- --
- 7 = < 1/500 UA, 2 à 9 mois après sérothérapie antitétanique.

L'immunité humorale, développée par la maladie tétanique, peut être considérée comme nulle en ce qui concerne les 8 derniers anciens malades. Quant aux deux premiers, ils ont disparu deux mois après l'injection de sérum thérapeutique, et nous pensons que les antitoxines, encore présentes dans leur sang, sont des anticorps passifs résiduels appelés à une élimination rapide. Des contrôles successifs effectués chez les anciens malades que nous avons pu suivre nous ont en effet montré qu'un délai moyen de trois mois est nécessaire pour la disparition totale des antitoxines passives, après administration de fortes doses de sérum curatif.

A titre indicatif, nous reproduisons ci-dessous l'évolution déjà rapportée par ailleurs [20] que quelques-uns de nos malades ont présentée :

- C.S., avant toute sérothérapie, < 1/500 UA,
  1 mois après sérothérapie, > 1/10 et < 1/2 UA,
  2 mois ½ après sérothérapie, < 1/500 UA.

- M.O., avant toute sérothérapie, < 1/500 UA,
  1 mois après sérothérapie, > 1/10 et < 1/2 UA,
  2 mois après sérothérapie, > 1/300 et < 1/100 UA,
  9 mois après sérothérapie, < 1/500 UA.

- N.A., avant toute sérothérapie, $< 1/500$ UA,
  1 mois après sérothérapie, $> 1/10$ et $< 1/2$ UA,
  2 mois après sérothérapie, $> 1/300$ et $< 1/100$ UA,
  8 mois après sérothérapie, $> 1/500$ et $< 1/300$ UA.

- H.F., avant toute sérothérapie, $< 1/500$ UA,
  1 mois après sérothérapie, $> 1/10$ et $< 1/2$ UA,
  2 mois après sérothérapie, $> 1/300$ et $< 1/100$ UA,
  3 mois après sérothérapie, $< 1/500$ UA.

- W.M., avant toute sérothérapie, $< 1/500$ UA,
  1 mois après sérothérapie, $> 1/50$ et $< 1/10$ UA,
  2 mois après sérothérapie, $> 1/500$ et $< 1/300$ UA,
  3 mois après sérothérapie, $< 1/500$ UA.

Comment expliquer l'incapacité du tétanos à immuniser contre une deuxième atteinte ? Pour Ramon [175] , la dose de toxine suffisante pour provoquer le tétanos est trop faible pour entraîner le développement de l'immunité. Le Bourdellès et Sédallian [98] estiment, pour leur part, qu'un tétanos permettant la survie est insuffisant pour créer l'immunité ; en d'autres termes l'élaboration de l'antitoxine par le malade est proportionnelle à la quantité de toxine mise en circulation ; seuls donc les tétanos hypertoxiques seraient capables, s'ils n'étaient inexorablement mortels, de provoquer secondairement l'immunité.

Nous pensons, quant à nous, qu'il faut mettre l'accent sur l'action du sérum thérapeutique. L'on pourrait déjà suivre Bordet [23] qui, à propos de la séroanatoxiprévention, immunisation mixte par sérum et anatoxine, craint qu'un excès de sérum préventif ne dispense l'organisme d'un effort réactionnel suffisant et ne nuise ainsi au développement de l'immunité active. Ici, chez le malade, ce ne sont plus des doses modérées, mais des doses massives de sérum qui sont injectées et il est indubitable que (comme elles neutralisent, nous le verrons plus

loin, l'anatoxine au cours de la séroanatoxithérapie) ces grandes quantités d'anticorps passifs, introduites dans l'organisme, neutralisent la toxine au moment même de sa diffusion. C'est d'ailleurs là le but de la thérapeutique antitoxique.

Par conséquent la sérothérapie curative si elle réussit à supprimer le pouvoir agressif de la toxine supprime du même coup son activité immunisante ; dans les cas où la sérothérapie échoue dans son rôle neutralisant, la toxine serait bien sûr capable de provoquer l'immunité si le malade n'était mort auparavant de l'intoxication que le sérum n'a pu juguler.

En définitive l'ancien tétanique ne conserve de sa maladie aucune trace d'antitoxine activement élaborée et n'est jamais à l'abri d'une rechute ou d'une récidive s'il ne recourt à la vaccination antitétanique. Et il faut répandre, au Sénégal comme partout, cette vérité que toute présence durable d'antitoxine dans le sérum, et par conséquent la protection contre le tétanos, est due à la seule pratique de la vaccination.

L'IMMUNITE CONFEREE PAR LA SEROANATOXITHERAPIE DU TETANOS

Le tétanos ne provoquant pas l'immunité, celui qui en a été atteint n'est nullement à l'abri, nous l'avons vu, d'une rechute ou d'une récidive. Et à chaque nouvelle atteinte les risques sont les mêmes.

L'immunité passive conférée par la sérothérapie ne saurait non plus prévenir les rechutes, à plus forte raison les récidives qui peuvent survenir longtemps après la première atteinte ; nous savons en effet que l'immunité passive est de courte durée, de l'ordre seulement de quelques semaines, et plus brève encore après chaque réinjection de sérum.

L'anatoxine seule donne une immunité solide et durable ; il faut donc l'utiliser pour la protection des anciens malades, car ainsi que le dit Chavany : "lorsqu'on a la chance de guérir des malades d'une affection aussi grave que le tétanos, il est indispensable de ne pas s'en tenir là, et d'assurer par une médication efficace et sans danger, telle l'anatoxine, l'avenir des sujets qu'on a une première fois sauvés de la mort" [35] .

Ramon a pensé qu'il serait encore plus profitable d'associer l'anatoxine au sérum, soit dans la prévention, soit dans le traitement même de la maladie, afin que l'immunité active succède "sans discontinuité" [156] à l'immunité passive.

Un problème alors s'est posé, celui de l'interaction des deux substances ; l'anatoxine n'allait-elle pas nuire à l'action du sérum et réciproquement ?

L'expérimentation réalisée sur l'animal par Ramon et Laffaille [147] mérite d'être rapportée en détail en raison de son grand intérêt. Des cobayes répartis en quatre lots reçoivent respectivement

- le premier lot, de l'anatoxine seule,
- le deuxième lot, un mélange sérum + anatoxine,
- le troisième lot, du sérum et de l'anatoxine injectés séparément en deux points différents du corps,
- le quatrième lot, du sérum seul.

Tous les cobayes sont inoculés 16 jours plus tard à l'aide de toxine tétanique ; seul le premier lot résiste supportant 60 doses minima mortelles tandis que les trois autres lots n'en supportent pas deux. Mais si tous les cobayes reçoivent 20 jours après la première injection une dose d'anatoxine et la toxine 7 jours seulement plus tard (c'est à dire 27 jours après la première injection), seuls succombent les animaux des deuxième et quatrième lots ayant reçu soit le sérum seul, soit le mélange anatoxine + sérum ; au contraire les animaux des premier et troisième lots, c'est à dire ceux ayant reçu l'anatoxine seule ou l'anatoxine injectée en même temps que le sérum mais en un point différent du corps, résistent.

Cette expérience, qui sur le lapin donna les mêmes résultats, montrait déjà que l'anatoxine pouvait être associée au sérum à la double condition d'être injectée séparément de lui et d'être répétée.

Les premiers essais de séroanatoxiprévention pratiqués sur l'homme en 1927 par Ramon et Zoeller [149], les résultats satisfaisants rapportés en 1937 par Sacquépée et Jude [195] nous ont montré que cette association du sérum et de l'anatoxine est utilisable chez l'homme.

Mais jusque là les doses de sérum injecté étaient faibles puisqu'il s'agissait uniquement de la prévention du tétanos. Les fortes doses d'antitoxine utilisées dans le traitement de la maladie n'allaient-elles pas gêner l'établissement de l'immunité active ? Les recherches que Ramon et ses collaborateurs ont faites à compter de 1937 ont pour but de répondre à cette question.

Dans une première série d'expériences, Ramon, Boivin, Richou, Djourichitch et Maccolini [158] injectent à des lapins une quantité massive et unique de sérum et des doses répétées d'anatoxine ; la première injection d'anatoxine pratiquée en même temps que le sérum n'entraîne le développement d'aucune immunité puisque, 14 jours plus tard, le titre antitoxique demeure inférieur à 1/600 UA alors qu'il atteint 1/5 UA chez les animaux témoins qui n'ont reçu que de l'anatoxine ; par contre les injections ultérieures d'anatoxine provoquent la production d'antitoxine en quantité plus ou moins importante, mais toujours largement suffisante pour assurer la protection.

Dès 1938, la méthode de séroanatoxithérapie a été appliquée avec succès à l'homme par Ramon, Kourilsky, Richou et madame Kourilsky [160] . Et en 1939 Ramon [163] établissait la technique de séroanatoxithérapie, demeurée classique depuis : le premier jour, le malade reçoit deux injections simultanées mais pratiquées avec deux seringues différentes et en deux points du corps, l'une de sérum massive et unique, l'autre d'anatoxine (2 ml) ; l'anatoxine sera renouvelée à doses progressivement croissantes (2, 4, 6 ml) tous les 4 à 5 jours ; des rappels seront effectués au cours de la convalescence.

Depuis 1939 la méthode de séroanatoxithérapie s'est largement répandue et si d'autres médications sont venues se

joindre à elle et constituent un appoint précieux dans le traitement du tétanos, la séroanatoxithérapie demeure le traitement de base de la maladie.

Mais la technique a été modifiée peu à peu par ses différents adeptes, du moins en ce qui concerne l'administration de l'anatoxine. En effet si tous, ou à peu près, s'accordent pour injecter une dose massive et unique de sérum, les avis diffèrent sur le nombre et le volume des injections d'anatoxine. Certains auteurs, tels Tardieu [207] , Richou [185] , restent fidèles à la technique préconisée par Ramon : injections répétées à doses croissantes pendant toute la durée de la maladie et de la convalescence et après guérison. D'autres comme Prévot [145] limitent l'anatoxithérapie à la durée de la maladie. D'autres encore emploient l'anatoxine pendant une courte période (6 à 20 jours après l'injection de sérum) ; ils utilisent soit des doses toujours identiques - de Lavergne [97] -, soit des doses croissantes - Siméon, Déjou et Léniaud [203], Mafart [118] -. Enfin les plus nombreux n'ont pas de technique bien précisée, Laroche [93] , Gastinel [71] , Moreau [134] , Sénécal et Céccaldi [202] et certains, tels Bonnet et Froment [22], modifient le traitement d'un malade à l'autre.

A Dakar, les traitements appliqués au cours de ces quatre dernières années se sont inspirés étroitement des recommandations formulées en 1954 par l'Institut Pasteur de Paris [85] : le premier jour injection simultanée en deux points du corps de sérum antitétanique (150.000 UA en moyenne) et d'un ml d'anatoxine ; injection de deux ml d'anatoxine les cinquième, dixième jours et éventuellement le quinzième.

Cette diversité des techniques s'explique par le but recherché, qui diffère selon les auteurs. La séroanatoxithérapie a en effet deux objectifs, la guérison du malade et sa pro-

tection pour l'avenir. Selon que l'on met l'accent sur l'avenir immédiat ou lointain du malade, la conduite du traitement sera différente. Prévot envisage sans doute essentiellement l'anatoxine tétanique comme un agent thérapeutique destiné à améliorer le pronostic de la maladie ; il cesse l'anatoxine au moment de la guérison. Ramon veut obtenir la guérison du malade et sa protection ultérieure, il poursuit donc l'anatoxine après la guérison.

La séroanatoxithérapie n'a pas manqué de soulever des critiques. Citons notamment Besredka [16] pour qui l'anatoxine n'agit pas en présence de sérum et ne provoque l'apparition de l'immunité active que si l'injection est répétée après élimination de l'antitoxine mais pour qui, d'autre part, la première injection d'anatoxine n'est pas non plus sans effet puisqu'elle prépare les animaux à l'immunisation. Pour Régamey et Aegerter [178] l'anatoxine est presque totalement neutralisée par l'excès d'antitoxine et "les traces d'antigène libre ne conduisent à l'immunité que si elles peuvent être répétées à des intervalles de plusieurs jours".

Ramon quant à lui, n'a cessé de proclamer que, grâce à l'association du sérum et de l'anatoxine "l'immunité active succède sans discontinuer à l'immunité passive" et que l'antitoxine n'empêche pas l'anatoxine d'immuniser le sujet [147, 149, 160, 163, 166, 167, 169, 171, 172] . Mais dès 1925 [147] , puis en 1937 [156] , il a bien mentionné que l'action de la première injection d'anatoxine est inhibée en totalité ou en partie par la présence de l'antitoxine et que l'anatoxine doit en conséquence être renouvelée. En 1939 [165] il a noté à nouveau que le sérum diminue l'activité de l'anatoxine mais que l'immunité est tout de même satisfaisante et a fait remarquer

que les expériences de Besredka n'infirment pas les résultats qu'il a obtenus en 1925 avec Laffaille puisqu'elles montrent au contraire que la première injection d'anatoxine a provoqué la "réactivité acquise".

Enfin Ramon a toujours insisté sur la nécessité de répéter les injections d'anatoxine qui, dans sa technique, sont poursuivies pendant toute la durée de la maladie et de la convalescence et il a montré avec Kourilsky, Richou et madame Kourilsky [165] que l'immunité active s'établit grâce aux rappels pratiqués assez tardivement, notion que Kourilsky et Piéron [90] ont ensuite à nouveau confirmée.

Il ne faut donc pas s'étonner que l'immunité active ne se développe pas si les injections d'anatoxine ne sont faites que pendant la durée de la maladie alors que l'antitoxine passive est encore présente en grande quantité dans le sang. Et il ne faut pas conclure comme Frey et Schmid [66] que "l'immunisation mixte, active et passive, n'est pas réalisable en médecine, les deux étant incompatibles" alors que le traitement appliqué par ces auteurs s'est borné à une injection de sérum et à une seule injection d'anatoxine.

Il ne faudrait pas croire non plus que la répétition des injections d'anatoxine à intervalles rapprochés telle qu'elle est pratiquée au cours du traitement du tétanos est suffisante à créer l'immunité. D'abord l'antitoxine passive est présente dans le sang pendant le cours de la maladie et elle gêne alors l'élaboration de l'immunité active ; en outre les injections d'anatoxine trop rapprochées sont peu ou pas efficaces. Ramon a insisté à plusieurs reprises [149, 160, 174] sur l'importance de cette répartition des injections dans le temps, répartition qui a plus d'efficacité que la multiplication des in-

jections et l'augmentation du volume des doses. Kourilsky et Piéron [90] , Sédallian et madame Clavel [201] sont eux aussi partisans d'espacer suffisamment les injections ; Régamey [180] va plus loin encore, puisque selon lui les injections d'anatoxine trop rapprochées sont non seulement inutiles, mais encore nuisibles.

*

* *

L'exposé, volontairement très dépouillé de ces données, suffit à donner une idée de leur complexité et à montrer que les opinions diffèrent selon les auteurs, tant en ce qui concerne la valeur que la technique même de la séroanatoxithérapie.

Il nous est apparu qu'il est important pour un praticien, surtout s'il exerce au Sénégal, de savoir avec précision ce qu'il peut attendre de la séroanatoxithérapie et comment il doit l'appliquer. Aussi notre but a-t-il été, au moins dans un premier temps, de déterminer avec rigueur la méthode de séroanatoxithérapie du tétanos capable de protéger pour l'avenir les malades ayant survécu à une première atteinte [21] .

Nous avons vu précédemment que de 1957 à 1961 les médecins de Dakar ont utilisé, pour le traitement du tétanos, la méthode de séroanatoxithérapie recommandée par l'Institut Pasteur de Paris dans sa brochure éditée en 1954 et intitulée : "Instructions sur le mode d'emploi des sérums, vaccins et antigènes destinés à la médecine humaine". Nous rappelons la posologie :

- premier jour, sérum et première injection 1 ml anatoxine,
- cinquième jour, deuxième injection 2 ml anatoxine,
- dixième jour, troisième injection 2 ml anatoxine,
- quinzième jour (selon évolution), quatrième injection 2 ml anatoxine.

Nous avons eu l'occasion de revoir, 6 mois à un an après leur maladie, cinq malades qui avaient été traités en 1960 par cette méthode ; dans les cinq cas le taux d'antitoxines du sang de ces anciens malades est

- $<$ 1/500 unité antitoxique par ml sérum.

Par conséquent ces cinq sujets sont encore réceptifs au tétanos. Deux cas de récidive ont été en outre enregistrés à l'hôpital à la même époque chez des anciens malades, qui avaient bénéficié de la même technique de séroanatoxithérapie, l'un huit mois et l'autre deux mois plus tôt au moment de leur première atteinte. Chez aucun des 7 sujets qui font l'objet de cette observation, l'immunité n'a été obtenue. Nous avons donc le droit de dire que l'emploi de doses modérées d'anatoxine répétées tous les cinq jours et dont la dernière injection est faite 10 à 15 jours après l'injection de sérum antitétanique n'est pas capable de mettre le tétanique à l'abri d'une récidive.

Nous avons donc modifié la méthode de traitement ; nous avons conservé les mêmes doses d'anatoxine que précédemment, mais nous avons espacé davantage les injections :

- premier jour, sérum et première injection 1 ml anatoxine,
- douzième au quinzième jour, deuxième injection 2 ml anatoxine,
- vingt-quatrième au trente deuxième jour, troisième injection 2 ml anatoxine.

Des titrages d'antitoxine effectués, 4 à 6 mois après la maladie, chez 8 malades ainsi traités, ont donné :

chez 2 sujets, $< 1/500$ UA par ml de sérum
chez 2 sujets, $> 1/500$ et $< 1/300$ UA par ml de sérum
chez 2 sujets, $> 1/300$ et $< 1/100$ UA par ml de sérum
chez les 2 derniers, $> 1/100$ et $< 1/10$ UA par ml sérum.

Nous voyons que les résultats éloignés de la séroanatoxithérapie s'améliorent lorsque l'on augmente l'intervalle entre les injections d'anatoxine et lorsque la dernière injection d'anatoxine est faite plus de 20 jours après l'injection de sérum. Toutefois si la protection est bonne pour deux sujets, elle est juste suffisante pour deux autres et encore insuffisante chez quatre anciens malades sur huit.

Nous avons donc apporté une nouvelle modification à notre technique ; la posologie est demeurée toujours la même, mais les écarts entre chaque injection d'anatoxine ont encore été augmentés.

- premier jour, sérum et première injection 1 ml anatoxine,
- quinzième au vingtième jour, deuxième injection 2 ml anatoxine,
- quarantième au cinquantième jour, troisième injection 2 ml anatoxine.

Les dosages d'antitoxine effectués trois à cinq mois après la maladie chez 6 malades traités de cette façon ont révélé :

chez 3 sujets, $> 1/100$ et $< 1/10$ UA par ml de sérum
chez les 3 autres, $> 1/10$ et $< 1/2$ UA par ml de sérum.

Tous ces malades sont protégés et donc à l'abri d'une récidive.

*

* *

Les résultats que nous apportons sont sans doute peu nombreux, mais leur concordance est telle qu'elle permet de dé-

gager aussitôt deux ordres de faits :

1) les malades ayant reçu l'anatoxine dans les 30 jours qui suivent l'injection massive de sérum n'élaborent pas d'antitoxine,
2) les malades ayant reçu encore de l'anatoxine 40 à 50 jours après le sérum sont immunisés.

Or il nous a été donné de constater à maintes reprises (et nous avons rapporté quelques exemples dans le chapitre consacré à l'immunité dans le tétanos) que le taux d'antitoxine passive contenue dans le sang d'un adulte qui a reçu 100.000 à 150.000 unités de sérum antitétanique se situe, 30 jours après l'injection, autour de 1/10 UA par ml de sérum sanguin. Il nous paraît donc possible de fixer à 1/10 unité d'anticorps passifs le taux critique au-dessus duquel l'anatoxine est neutralisée et au-dessous duquel elle est capable d'agir.

Et nous dirons en conclusion que le sérum, lorsqu'il est injecté à fortes doses, entrave bien l'élaboration de l'antitoxine active mais que la méthode de séroanatoxithérapie de Ramon, telle qu'elle a été établie par son auteur (c'est à dire traitement anatoxique prolongé suivi de rappels), n'empêche pas l'immunisation active parce que les injections d'anatoxine sont poursuivies longtemps, jusqu'à une période où l'action du sérum thérapeutique est épuisée, au moins dans sa plus grande partie.

Seul l'oubli des recommandations faites par Ramon permet d'expliquer la thérapeutique appliquée par certains auteurs et les échecs enregistrés. Si au contraire ces recommandations sont suivies, on peut dire avec Ramon [177] que : "En assurant la stabilité, la pérennité de l'immunité antitétanique, la séroanatoxithérapie spécifique pourra ainsi mettre les sujets guéris à l'abri des risques du tétanos pouvant résulter

ultérieurement de l'évolution d'un foyer tétanigène, soit au niveau de l'ancienne blessure, soit à la suite d'un nouveau traumatisme".

Nous n'avons abordé jusqu'ici qu'un aspect de la séroanatoxithérapie, celui qui a pour but d'assurer au malade sa protection à longue échéance, une fois la guérison obtenue. Ramon et de nombreux médecins attribuent à l'anatoxine administrée pendant le cours de la maladie une valeur thérapeutique, ils pensent que l'anatoxine contribue à la guérison. Nous avons suivi l'expérience clinique que monsieur le professeur Armengaud a faite dans son service pour vérifier l'efficacité de l'anatoxine dans le traitement du tétanos confirmé et nous sommes intéressée à ce problème qui fait l'objet de notre prochain chapitre.

TROISIEME PARTIE

SUR LA VALEUR CURATIVE DE L'ANATOXINE TETANIQUE.

"Autant est remarquable le résultat de la prévention du tétanos par le sérum, et surtout par la vaccination anatoxique, autant reste aléatoire le traitement d'un tétanos déclaré". Ainsi s'exprime le professeur Fasquelle [63].

C'est pour tenter de résoudre ce problème, toujours actuel, du traitement du tétanos que de nombreuses médications ont été introduites successivement dans la thérapeutique, afin de compléter l'action du sérum et de pallier ses insuffisances. Dès 1937, Ramon entrevoyait l'activité probable de l'anatoxine sur les complications du tétanos et envisageait, à côté du pouvoir immunisant, l'action spécifique de l'anatoxine sur l'intoxication elle-même, en cours de maladie [156].

L'anatoxine étant une toxine modifiée, on peut en effet admettre qu'elle est susceptible d'entrer en compétition avec la toxine, soit en prenant sa place sur les récepteurs du système nerveux, soit en dissociant le complexe toxine-système nerveux [176, 183].

Toutefois les expériences effectuées en 1927 par Zoeller [220] n'ont pas été concluantes : les cobayes recevant de l'anatoxine tétanique et 24 heures plus tard une injection de toxine ne sont pas protégés ; ils meurent dans le même délai que les témoins et que les animaux qui ont reçu de l'anatoxine diphtérique ; les récepteurs n'ont donc pas été saturés. Dans une autre expérience, des cobayes subissent une injection de toxine 15 à 18 jours après avoir été vaccinés ; certains d'en-

tre eux présentent un tétanos local au niveau de la patte injectée et le rappel d'anatoxine effectué à ce moment n'empêche pas le tétanos de persister plusieurs jours. Lt Zoeller conclut : "Dans les conditions de notre expérimentation, une fois le tétanos déclaré, l'injection d'anatoxine n'exerce pas d'action curative, même chez un cobaye en voie d'immunisation".

En 1949, Lemétayer, Nicol, Girard, Corvazier et Sibelle [99], Lemétayer, Nicol, Girard, Corvazier et Cheyroux [100, 101, 102, 103], Lemétayer, Nicol, Girard, Corvazier, Cheyroux et Gursel [104] réalisent sur le cobaye et la souris une série d'expériences qui montrent que l'anatoxine entre en compétition avec la toxine et se fixe sur les récepteurs nerveux à condition d'être présente dans l'organisme avant la toxine car elle ne dissocie pas le complexe nerf-toxine ; mais l'anatoxine n'évite pas le passage de la toxine dans le sang et n'empêche pas la mort.

Pour Wolters et Dehmel [217], l'anatoxine agirait au cours même du traitement par le développement d'une antitoxine homologue qui neutraliserait autant de toxine que l'antitoxine hétérologue injectée et jouerait donc un rôle capital dans la guérison du tétanos.

Ainsi donc ni la valeur curative, ni le mode d'action de l'anatoxine ne sont précisés par les expériences de laboratoire. Les résultats obtenus en clinique paraissent plus probants.

Minet et Bertrand [129] font état en 1940 d'une femme qui, atteinte de tétanos, était traitée par des injections massives quotidiennes de sérum antitétanique ; le cas paraissait désespéré ; le remplacement du seul sérum par une association sérum et anatoxine fut suivi d'amélioration, puis de guérison.

Bonnet et Froment [22] guérissent par la séroanatoxithérapie cinq tétanos graves généralisés ; Dalous, Fabre et de Brux [46] publient également trois cas de guérison.

Corcos, Mokkadem, St'amrad et Abitbol [42, 43] , Corcos [41] , Doumer, Lorriaux et madame Samaille-Piette [57] signalent les heureux effets de la séroanatoxithérapie, complétée par une cure de pénicilline et éventuellement la déconnexion.

Les statistiques importantes publiées en 1943 par de Lavergne [95] et en 1960 par Mollaret, Bastin et Chassigneux [133] font état de l'amélioration du pronostic du tétanos ; mais ici il est difficile de savoir quelle part l'on doit attribuer à l'anatoxine dans les progrès obtenus, car toutes les méthodes contemporaines sont mises conjointement en oeuvre pour juguler la maladie.

L'anatoxine tétanique associée au sérum se révèle efficace chez les chevaux atteints de tétanos. Pour Richou [183] le taux de mortalité est de 31,6 p.100 chez les chevaux traités par séroanatoxithérapie et de 70 p.100 chez les animaux traités par la sérothérapie seule ; le même auteur rapporte une autre statistique de Forterre à qui la sérothérapie a donné une mortalité de 76,4 p.100 que l'association d'anatoxine a permis d'abaisser à 40 p.100 .

*

* *

Rapportons quelques résultats obtenus en Afrique chez des tétaniques traités par séroanatoxithérapie.

En 1947 Déjou et Roustaing [52] étudient 169 cas de tétanos répartis en deux séries de 101 et de 68 malades ; le

taux de mortalité est de 48 p.100 pour la première série dont les malades ont reçu chacun 400.000 unités de sérum, il est de 50 p.100 dans la deuxième série où la dose totale de sérum a été réduite à 200.000 unités.

L'année suivante Robin [189] publie une statistique de 173 cas traités à l'aide de 160.000 unités de sérum antitétanique et de quatre injections d'anatoxine de 2 ml espacées chacune de quatre jours ; la mortalité est de 48,6 p.100 pour l'ensemble des cas ; elle tombe à 37,3 p.100 si l'on élimine les cas de tétanos ombilical.

Retenons que les résultats donnés par Robin sont très voisins de ceux rapportés en 1956 par Sarrouy, Gillot, Clausse, de Peretti et Gatto [197] à Alger.

Enfin la statistique faite en 1950 par Siméon, Déjou et Léniaud [203] présente pour nous un intérêt tout particulier car elle comporte une comparaison entre les résultats obtenus par sérothérapie seule et ceux dus à la séroanatoxithérapie : le pourcentage des décès constatés chez les malades traités par le seul sérum se situe entre 45 et 50 p.100 ; il est de 30 à 35 p.100 chez les malades traités par sérum et anatoxine.

En 1960, Armengaud, Diop Mar et Boiron [3] ont repris cette étude comparative qu'ils ont limitée volontairement aux 89 tétanos graves qu'ils ont eu à traiter :

19 malades graves n'ont pas reçu d'anatoxine, 10 sont morts soit 52 p.100,

70 malades graves ont reçu l'anatoxine, 28 sont morts, soit 40 p.100.

La thérapeutique ayant été par ailleurs rigoureusement la même dans les deux groupes de malades, il semble que l'anatoxine a eu une action favorable sur l'évolution de la maladie. Les auteurs notent toutefois que les décès sont tous survenus dans

la première semaine de l'hospitalisation dont trois seulement après le cinquième jour et qu'il faudrait par conséquent "accorder le bénéfice de la différence du nombre de décès à la seule injection d'un ml d'anatoxine du premier jour, la seconde n'étant faite que le cinquième jour". Les deux séries de malades n'étaient peut être pas strictement superposables.

Hippocrate déjà disait : "Ceux qui sont pris de tétanos meurent en quatre jours ; s'ils passent ce terme ils guérissent" - in Camus et Gournay [33] - . Le bon sens populaire exprime la même opinion lorsqu'il affirme que, dans le tétanos, chaque jour qui passe augmente les chances de guérison. La question pour nous est de déterminer si l'anatoxine aide les malades à franchir le cap difficile ; il le semblerait puisque la mortalité est moins élevée chez les malades qui ont bénéficié de la séroanatoxithérapie ; il n'empêche qu'un tel résultat obtenu grâce à une seule injection d'anatoxine mérite confirmation.

Quoi qu'il en soit, un fait est certain : c'est que l'anatoxine n'aggrave jamais la maladie et par conséquent n'entrave pas l'action du sérum ; et nous pouvons suivre Ramon lorsqu'il affirme que l'association de l'anatoxine au sérum ne peut présenter que des avantages.

En définitive nous pensons que la séroanatoxithérapie du tétanos mérite d'être recommandée ; à la suite des recherches immunologiques qui ont été faites à Dakar et que nous avons exposées dans le chapitre relatif à l'immunité conférée par la séroanatoxithérapie, nous estimons que le traitement doit être conduit de la façon suivante :

- premier jour, sérum et première injection 1 ou 2 ml anatoxine
- cinquième jour, deuxième injection 2 ml anatoxine,
- dixième jour, troisième injection 2 ml anatoxine,
- trentième jour, quatrième injection 2 ml anatoxine,
- cinquantième jour, cinquième injection 2 ml anatoxine.

En ce qui concerne la posologie, nous pensons qu'une dose d'anatoxine toujours la même (2 ml) peut être choisie pour toutes les injections ; en effet la réduction du volume de l'injection ne présente pas d'intérêt puisque l'anatoxine tétanique est inoffensive ; quant à l'augmentation des doses elle ne s'impose pas non plus car il est admis aujourd'hui que les doses fortes n'augmentent pas l'efficacité de la méthode.

La technique que nous préconisons a un objectif double, à la fois curatif et préventif ; les trois premières injections sont destinées à agir spécifiquement sur la toxine élaborée en cours de maladie et les dernières protègent pour l'avenir.

SUR LA VALEUR CURATIVE DU SERUM ANTITETANIQUE.

La mise au point de la préparation du sérum antitétanique effectuée en 1892 par Roux et Vaillard semblait avoir résolu le problème de la prévention et du traitement du tétanos ; désormais il existait une thérapeutique rationnelle et spécifique du tétanos.

Nous ne nous attarderons pas à démontrer la valeur du sérum antitétanique utilisé à titre prophylactique.

Vaillard rapporte en 1912 [214] l'observation de 13.124 animaux appartenant à diverses espèces animales et qui, de 1898 à 1906, ont reçu du sérum préventif à la suite d'un traumatisme ; aucun de ces animaux ne contracte le tétanos dont 139 cas sont signalés au contraire parmi les animaux non soumis à la sérothérapie. A cette statistique il faut ajouter celle de Nocard portant sur 3.088 autres animaux qui ont bénéficié eux aussi de la sérothérapie préventive à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention ; un seul cas bénin de tétanos est observé ; pendant la même période 314 animaux qui n'ont pas reçu de sérum contractent le tétanos.

Dans l'espèce humaine, les résultats obtenus à la suite de l'injection préventive de sérum antitétanique chez les blessés de la guerre 1914-1918 suffisent à prouver la valeur préventive certaine du sérum antitétanique.

Mais très rapidement l'on s'est aperçu qu'il existe une différence essentielle entre l'efficacité du sérum employé

à titre préventif et celle du sérum utilisé pour le traitement du tétanos déclaré.

Dès 1893 Roux et Vaillard [191] constatent que des souris, des cobayes et des lapins infectés expérimentalement de tétanos puis traités par la sérothérapie ne réagissent pas plus favorablement que les témoins qui n'ont pas reçu de sérum

Nocard reprend en 1895 [137] la même expérience sur le mouton ; que les animaux soient traités ou non par le sérum ils succombent tous dans les mêmes délais. En 1897 [138] il s'adresse au cheval chez lequel il détermine au préalable la dose mortelle et la durée de la période d'incubation ; les animaux traités par le sérum dès l'apparition des premiers signes de tétanos et même 24 heures avant l'apparition des signes succombent ; pour que le résultat soit meilleur il faut que le sérum soit injecté 48 heures avant le début de la maladie ; Nocard conclut que "le traitement du tétanos est encore à trouver" ; toutefois il demeure partisan du sérum qui, pour lui, diminue la fréquence des crises de contractures et en cas de guérison raccourcit la convalescence.

En 1912, Vaillard [214] obtient quatre guérisons et 39 décès chez 43 animaux atteints de tétanos et traités par la sérothérapie ; 83 témoins ne reçoivent pas de sérum, 10 guérissent et 73 meurent de tétanos ; et Vaillard estime que "contrairement aux premières affirmations de Behring et Kitasato, il est donc très difficile de guérir le tétanos déclaré chez les animaux".

En 1927, Wolff-Eisner et Iahr [216] traitent à l'aide d'un sérum hautement antitoxique des souris et des cobayes inoculés avec des émulsions de terre ; les souris traitées meurent dans les mêmes délais que les témoins, que le sérum

soit injecté avant ou après la terre ou en même temps ; les cobayes traités par le sérum survivent quelques jours aux témoins puis finissent par succomber ; pour ces auteurs l'efficacité du sérum diffèrerait selon l'espèce animale.

En clinique humaine, plusieurs statistiques font état d'un abaissement de la mortalité tétanique dû à l'emploi du sérum. Au Congrès français de chirurgie de 1902, Vallas - in Vaillard [214] -, réunissant les observations faites en France et à l'étranger jusqu'à cette date, totalise 508 cas de tétanos traités par le sérum avec 217 décès ; la mortalité est de 42,7 p.100 alors qu'elle était de 70 p.100 avant l'utilisation du sérum ; Vaillard [214] ajoute à cette statistique 84 nouveaux cas, ce qui porte le nombre des cas de tétanos à 592 et celui des décès à 265, soit une mortalité de 44,7 p.100. Sur les 1.000 cas de tétanos rapportés par Bruce en 1917 [30] 406 ont évolué vers la mort ; la mortalité est donc ici de 40,6 p.100.

Les observations enthousiastes faites par des médecins qui ont traité chacun un petit nombre de tétaniques par le sérum et ont obtenu des succès flatteurs ne manquent pas ; citons notamment Bacri [6] , Etienne [60] , Etienne et Benech [61] , Health [79] , Landosso [120] , Czickeli [45] , etc ; nous pensons qu'il s'agit là de cas heureux.

En définitive l'efficacité de la sérothérapie curative demeure problématique et une note présentée en 1922 à la commission des sérums [40] par l'Office International d'Hygiène publique traduit bien ce scepticisme lorsqu'elle déclare que les cas de guérison du tétanos observés pendant la guerre prouvent bien que le tétanos peut guérir, mais pas du tout que la guérison est due au sérum. Et en 1955 le traitement curatif du tétanos par le sérum n'a pas fait de bien grands progrès, à en

juger par l'opinion qu'exprime Prévot : "Alors que la sérothérapie préventive, qui a fait ses preuves depuis longtemps, ne donne plus lieu qu'à des mises au point de détail ..., la sérothérapie curative qui à elle seule est, selon la majorité des auteurs, incapable de guérir le tétanos déclaré mais qui en reste le traitement de base obligatoire, continue à donner lieu à des recherches de toute nature" [144].

*

* *

L'efficacité du traitement du tétanos est difficile à préciser parce que la gravité de la maladie est conditionnée par de nombreux facteurs.

Nous savons depuis Hippocrate - in Camus et Gournay [35] - que la guérison du tétanos est possible ; nous savons également que certaines formes de tétanos, telles le tétanos utérin et le tétanos ombilical, sont particulièrement meurtrières tandis que le tétanos céphalique est considéré comme relativement bénin.

La brièveté de la période d'incubation est généralement considérée comme un facteur de haute gravité. Bruce étudie en 1915 [26] 231 cas de tétanos ; le taux de mortalité a été de 66,6 p.100 ou de 39 p.100 selon que l'incubation de la maladie s'est montrée inférieure à 10 jours ou a excédé 15 jours ; en 1916 [27] les résultats obtenus chez 195 malades sont encore plus nets puisque la mortalité est de 81,5 p.100 pour une incubation inférieure à 10 jours et de 27,2 p.100 chez les malades dont l'incubation est supérieure à 25 jours ; enfin en 1917 [30] 1.000 cas de tétanos fournissent 406 décès, la

mortalité est de 63 p.100 en ce qui concerne les tétanos d'une incubation inférieure à 10 jours et elle s'abaisse à 22,7 p.100 chez les malades dont l'incubation a été de plus de 22 jours.

La statistique de Feinman [64] publiée en 1915 porte sur 66.110 soldats de l'armée russe blessés au cours des premiers mois de la guerre ; 95 de ces militaires contractent le tétanos, la mortalité est de 78 p.100 mais elle est de 100 p. 100 chez les tétaniques dont la période d'incubation de la maladie a été inférieure à 10 jours.

Les 24 cas signalés par Boquel [24] sont particulièrement nets :

Durée de l'incubation	Nombre de cas	Evolution
4 à 7 jours	10	10 morts
plus de 20 jours ...	3	3 guérisons
8 à 15 jours	11	6 guérisons et 5 morts

Pour Boquel, la gravité de la maladie est dominée essentiellement par la durée de la période d'incubation :

- en deçà de 8 jours, le tétanos est toujours mortel,
- au delà de 25 jours, il guérit toujours et il guérit sans sérum,
- le traitement n'est utile que pour une incubation de 8 à 15 jours.

Basset, Monvoisin et Pincemin [9] , par l'étude du tétanos expérimental du cheval, arrivent à des conclusions analogues :

- incubation supérieure à 6 jours et trismus partiel = guérison assurée,
- incubation inférieure à 6 jours et trismus total = mort inévitable malgré les injections de sérum pratiquées dès l'apparition des premiers symptômes.

Mais l'incubation ne résume pas toute l'évolution de la maladie et l'on connaît le cas de tétaniques qui sont morts alors que la période d'incubation avait été prolongée et de tétaniques à incubation courte et qui ont guéri. Ltienne et Benech [61] signalent notamment 6 guérisons chez des malades dont la période d'incubation n'avait pas dépassé cinq jours alors que deux malades chez qui l'incubation avait duré plus de 12 jours sont morts.

Bien d'autres éléments ont une influence sur l'évolution de la maladie ; si nous nous sommes attachés à l'étude de l'influence que la période d'incubation peut avoir sur le pronostic de la maladie, c'est qu'une certaine relation paraît s'établir pour beaucoup entre la durée de l'incubation et l'indication du sérum.

*

* *

Mais la question de savoir si le sérum est actif dans le traitement du tétanos déclaré n'est toujours pas résolue.

On admet en général que le sérum antitétanique neutralise la toxine circulante tandis qu'il est incapable d'agir sur la toxine fixée sur les centres nerveux. Cette notion commande la précocité du traitement. Malheureusement la toxine

est déjà fixée sur les centres nerveux lorsqu'apparaissent les premiers signes de la maladie. Aussi il peut être précieux de rechercher les trois signes décrits par Bacri [5] : diminution de l'écart normal des mâchoires, contracture douloureuse provoquée par l'écartement des mâchoires, exagération du réflexe rotulien ; pour Bacri en effet ces trois signes apparaissent au début de la période d'invasion, ils permettent donc une sérothérapie précoce qui, à cette période, serait efficace.

La question de la quantité de sérum à injecter est très complexe. Il semble que les résultats soient meilleurs lorsque la dose est forte. Mac Conkey [117] analyse en 1914 les résultats obtenus chez 254 malades dont 41 sont traités par de fortes doses et 71 par des doses faibles de sérum tandis que 142 ne bénéficient pas de la sérothérapie ; la mortalité, élevée chez ceux qui n'ont pas eu de sérum ou en ont reçu des doses faibles, est abaissée chez les malades traités par de fortes doses. Ainsi donc à première vue les grosses quantités de sérum paraissent améliorer le pronostic du tétanos ; en fait il n'en est pas toujours ainsi et du temps où le traitement consistait en injections répétées il était bien évident que le malade rapidement décédé ne pouvait avoir reçu autant de sérum que le malade qui survivait. Et nous comprenons parfaitement Déjou et Roustaing : "Il ne paraît pas paradoxal de penser que ce ne sont pas les doses considérables qui expliquent les guérisons, mais bien les guérisons qui permettent les doses considérables" [51] .

Une note présentée à la Commission des sérums de 1922 [40] étudie l'évolution du tétanos non plus en fonction de la quantité totale, mais de la dose quotidienne de sérum adminis-

trée ; contrairement à ce que nous avons vu précédemment, la mortalité est d'autant plus élevée que la dose quotidienne est plus considérable ; évidemment ce sont les cas les plus graves qui ont nécessité les plus fortes doses de sérum et se sont accompagnés du plus grand nombre de décès.

La voie d'introduction a fait l'objet de discussions. Camus et Gournay [33] , Mandosso [120] , Bruce [29] préconisent la voie intrarachidienne ; Roux et Borrel [192] la voie intracérébrale. Camus et Gournay rapportent notamment l'expérimentation effectuée par Sherrington sur 130 singes chez qui le sérum injecté dans les espaces méningés s'est montré plus efficace que le sérum administré par d'autres voies. Par contre Sohier et Jude [204] ont montré en 1938 que l'antitoxine injectée dans le canal rachidien n'y demeure pas et que la teneur du liquide céphalo-rachidien en antitoxine est sensiblement la même, que le sérum ait été injecté par voie rachidienne, intramusculaire ou sous-cutanée. Actuellement l'injection intrarachidienne de sérum est pratiquement abandonnée.

Nous avons vu que pendant longtemps le traitement sérothérapique a comporté l'injection périodique de doses répétées d'antitoxine tétanique. Nous savons actuellement que la persistance des anticorps passifs dans l'organisme est plus brève chez les sujets qui ont déjà reçu un sérum étranger que chez les sujets neufs. Les expériences effectuées par Ramon et Falchetti en 1935 [153] et par Falchetti en 1937 [62] sont très démonstratives. Aussi l'injection unique d'une dose massive de sérum est-elle aujourd'hui généralement adoptée.

Jusqu'à maintenant aucune preuve formelle de la valeur curative du sérum antitétanique n'a pu être dégagée. Et si les médecins restent fidèles à cette thérapeutique traditionnelle c'est qu'ils espèrent toujours que l'antitoxine, à défaut d'agir sur la toxine déjà fixée, neutralisera la toxine en formation et empêchera l'aggravation ; c'est également que la sérothérapie antitétanique demeure le seul traitement spécifique et donc rationnel du tétanos.

*

* *

Ce sérum dont nous ne savons pas trop s'il est efficace dans le tétanos, pouvons-nous dire au moins qu'il est inoffensif ? L'injection d'un sérum hétérologue n'est jamais dépourvue d'inconvénient et peut déterminer, c'est bien connu, deux sortes d'accidents : soit l'accident immédiat, le choc anaphylactique, qui peut être mortel, soit l'accident tardif, la maladie sérique. Ces accidents se produisent généralement lors des réinjections de sérum, mais ils peuvent apparaître à la suite d'une première injection.

Schmidt [199] dresse en 1937 une statistique concernant la maladie sérique et portant sur 1.047 malades ; 121 sujets avaient déjà reçu autrefois un sérum animal, 36 d'entre eux soit 29,75 p.100 présentent des accidents malgré une désensibilisation préalable ; sur les 926 sujets recevant du sérum pour la première fois, 252 réagissent c'est à dire que la fréquence des réactions est de 27,21 p.100 chez les primo-injectés :

108, soit 11,66 p.100, font une réaction sérique banale,
97, soit 10,47 p.100, présentent un accident léger,
57, soit 5,99 p.100, font un accident modéré,
9, soit 0,97 p.100, font un accident grave,
1, soit 0,10 p.100, fait un accident mortel.

Les accidents sont apparus en moyenne 7 jours après l'injection chez les sujets réinjectés et 8, 8 jours après cette même injection chez ceux qui ont reçu du sérum pour la première fois de leur vie. La dose de sérum n'a pas eu d'influence sur la durée de l'incubation ou de la réaction, ni sur l'aspect clinique ou la gravité de l'accident.

Drouet [56] a noté, au cours de la guerre 1914-1918, les réactions présentées par les militaires qui avaient reçu une injection préventive de sérum antitétanique ; le taux des réactions sériques est de 62 p.100 chez les primo-injectés et de 80 p.100 chez les réinjectés. Il compare la fréquence des réactions suivant l'injection de sérum antitétanique à celle des réactions consécutives à l'administration de sérum antidiphtérique et qui sont, pour Martin et Darré, de 14 p.100 chez les primo-injectés et de 48 p.100 chez les réinjectés.

Ainsi donc le sérum antitétanique donne plus de réactions sériques que les autres sérums, et notamment que le sérum antidiphtérique. Mais il est en outre une complication dont le sérum antitétanique paraît avoir l'apanage ; il s'agit d'accidents paralytiques frappant de préférence le plexus brachial et s'accompagnant d'amyotrophie et de troubles des réflexes tendineux. Ces paralysies régressent habituellement en quelques mois, mais elles peuvent persister plusieurs années et même être définitives ; Savy [198] les mentionne , elles sont rares, toutefois Guillain - in Gosset [75] - en a observé

plusieurs cas à la Salpêtrière et Haguenaud - in Gosset [75]- en a réuni une soixantaine de cas. Il arrive même que ces paralysies soient plus étendues et Souques - in Gosset [75] - a observé deux cas de quadriplégie, survenue au cours de la maladie sérique,8 jours après une injection préventive de sérum antitétanique.

Le sérum antitétanique n'est donc pas complètement inoffensif et l'on comprend les praticiens qui hésitent à prescrire une injection préventive dont l'indication n'est pas absolue, surtout chez les sujets qui ont déjà reçu du sérum antérieurement. En réalité si l'on pèse les risques provoqués par une injection préventive de sérum antitétanique (accidents sérieux exceptionnels) et les risques de tétanos engendrés par l'abstention de sérum (très réels dans le cas de plaies anfractueuses ou souillées), l'on peut se montrer résolument partisan de la sérothérapie antitétanique préventive et au Sénégal plus encore que partout ailleurs, en raison de la fréquence de la maladie.

Le problème de la sérothérapie curative du tétanos est un peu différent, à cause de l'incertitude qui règne sur l'efficacité du sérum. Il est quelques médecins qui n'ont pas hésité à abandonner le sérum thérapeutique dont ils pensent qu'il a peu de chances d'entraîner la guérison tandis qu'il risque, par les accidents qu'il provoque, d'aggraver la maladie. Rieffel attire en 1907 l'attention sur un article dans lequel Mandry "après une discussion critique très détaillée, dit qu'il se croirait autorisé à ne plus faire d'injections, sans qu'on pût lui reprocher la moindre faute thérapeutique" [187] . Johnstone est allé plus loin et Goulon, Rapin et Chassigneux [76] citent un travail de cet auteur qui a traité 19 malades

sans sérum avec une mortalité de 63 p.100 ; il y a eu 53 p.100 de décès dans la série de malades traités en même temps mais cette fois avec du sérum.

Cette statistique est loin d'être convaincante et de toute façon un essai isolé ne justifie pas l'abandon d'une thérapeutique traditionnelle, même si cette thérapeutique n'a pas donné les satisfactions que l'on était en droit d'attendre d'elle. Les recherches entreprises à Dakar pour juger de l'efficacité du sérum antitétanique dans le traitement du tétanos déclaré n'en sont qu'en leur début et il nous est impossible pour le moment de dégager quelque conclusion, si modeste soit-elle, et par conséquent de faire état de notre expérience pour prendre position pour ou contre la sérothérapie antitétanique.

Nous voudrions simplement suggérer ici quelques réflexions personnelles. Nous avons vu que le tétanos n'immunise pas et que "la réceptivité au tétanos demeure entière après la maladie traitée par la sérothérapie" - Ramon [167] - ; nous avons estimé qu'une quantité d'anticorps passifs supérieure à 1/10 UA par ml de sérum gêne l'immunisation active de l'organisme [21] .

Une expérience faite en 1951 par Régamey et Aegerter [178] plaide dans le même sens. Ces auteurs injectent de l'anatoxine tétanique à 12 cobayes dont le titre antitoxique moyen par ml de sérum est de 0,158 UA 34 jours après l'injection d'anatoxine ; les animaux sont infectés expérimentalement de tétanos, cinq font un tétanos plus ou moins accusé et 7 jours plus tard le titre antitoxique de leur sérum est en moyenne de 3,485 UA par ml. Le résultat de cette expérience, effectuée dans le cadre d'une étude sur la séroanatoxithérapie expérimentale du tétanos, ne paraît pas avoir attiré spécialement l'attention

de Régamey et Aegerter ; il est important pour nous car il montre que la maladie tétanique a joué le rôle d'une injection anatoxique de rappel. En nous fondant sur cette expérience, nous pouvons supposer que le tétanos est bien capable de provoquer l'immunité, mais que c'est l'injection massive de sérum qui empêche l'organisme de s'immuniser activement ; en d'autres termes c'est la sérothérapie massive qui serait responsable de la réceptivité de l'ancien tétanique à une nouvelle atteinte.

*

* *

En définitive les méthodes de prévention du tétanos sont actuellement tout à fait au point et elles ont une grande efficacité.

Il n'en est pas de même du traitement du tétanos déclaré. La sérothérapie et la séroanatoxithérapie sont loin d'assurer la guérison de tous les cas de tétanos. Quant aux nombreuses autres techniques thérapeutiques, elles s'ajoutent au traitement spécifique et contribuent sans doute pour une bonne part à l'amélioration du pronostic.

L'on sait avec quel soin ce problème a été étudié à l'hôpital Claude Bernard dans le service du professeur Mollaret. Incontestablement l'emploi simultané de la séroanatoxithérapie, de la curarisation sous trachéotomie, de la réanimation a donné de bons résultats [132] . Avant l'utilisation de ces méthodes, les décès survenant au cours du tétanos pouvaient être classés, selon Mafart [119] , en trois catégories : ceux du premier au quatrième jour dûs à l'intoxication tétanique; ceux du quatrième au huitième jour dûs aux complications de la maladie (phénomènes d'oedème pulmonaire essentiellement) ; ceux

du huitième au douzième jour dûs aux accidents sériques. Toujours selon cet auteur, les deux dernières catégories ont été supprimées et l'on ne voit plus actuellement de tétanique mourir au delà du quatrième jour de traitement. La réanimation a vaincu les complications de la maladie et la cortisone a considérablement atténué les accidents sériques. Restent les phénomènes d'intoxication, responsables de la mortalité encore enregistrée de nos jours et devant lesquels les techniques modernes restent trop souvent en échec. Les 81 observations de tétanos publiées en 1957 par Bastin [10] illustrent bien cette notion. Ces 81 tétaniques ont tous été traités par la séroanatoxithérapie, les antibiotiques et les calmants et ont reçu éventuellement un traitement complémentaire ; l'analyse des cas permet de répartir ces malades en trois catégories : 19 cas d'apparence peu grave n'ont pas nécessité de trachéotomie, ils ont donné 18 guérisons ; 31 cas plus sévères ont imposé une trachéotomie et fourni 12 décès ; enfin chez 31 malades graves traités à la fois par trachéotomie, curarisation et respiration artificielle, le nombre des décès s'est élevé à 20. Nous voyons que la mortalité augmente avec l'importance du traitement, ce qui confirme une notion déjà connue à savoir qu'il est des formes de tétanos qui guérissent aisément tandis que d'autres sont mortelles, quoi qu'on fasse.

Si la sérothérapie préventive, même lorsqu'elle ne réussit pas à éviter l'apparition du tétanos, a pour résultat d'allonger la période d'incubation et par voie de conséquence d'augmenter le pourcentage des tétanos bénins, si les méthodes thérapeutiques modernes réussissent à guérir une partie des formes graves, il n'en demeure pas moins que le pronostic du tétanos demeure redoutable. La meilleure arme, à vrai dire la

seule arme vraiment efficace, dont nous disposions pour lutter contre la mortalité tétanique est la vaccination antitétanique. Et nous ferons notre conclusion du point de vue si bien exprimé par Bastin : "Le tétanos reste une infection fréquente et très grave. Les moyens thérapeutiques très perfectionnés, dont certains sont d'application délicate, sont encore trop souvent en échec. C'est dire combien l'on doit déplorer qu'une vaccination qui a fait largement ses preuves ne soit pas imposée avec plus de rigueur" [10] .

SUR L'IMMUNITE CONFEREE PAR LA VACCINATION ANTITETANIQUE.

L'être humain et la plupart des animaux sont incapables d'acquérir naturellement l'immunité contre le tétanos.

Aussitôt mise au point en 1923 la préparation de l'anatoxine diphtérique, Ramon a envisagé la possibilité de protéger contre le tétanos. Les expériences qu'il a réalisées dès 1925 avec Laffaille sur le cobaye [147] et avec Descombey sur le cheval [146] lui ont montré que "l'anatoxine tétanique est bien capable d'engendrer l'immunité, non seulement contre l'intoxication par le poison tétanique, mais encore contre l'infection par le germe de Nicolaïer" [167] . Il a déterminé ensuite en 1926 avec Zoeller [219] les conditions biologiques et pratiques de la vaccination antitétanique.

Les résultats de cette vaccination ont été tels que le gouvernement français a décidé l'obligation de la vaccination antitétanique associée à la vaccination antidiphtérique

en 1936 pour les militaires
en 1940 pour les enfants d'âge scolaire
en 1948 pour tous les enfants de 12 à 18 mois.

Laffaille, Bonnefoi et Paris [92] ont résumé la situation actuelle en France :

"Sont réellement et correctement vaccinés contre le tétanos :

- les hommes de 20 à 40 ans ayant satisfait à leurs obligations militaires depuis le mois d'octobre 1936,
- les enfants et les adolescents des deux sexes assujettis à la vaccination mixte lors de leur passage à l'école.

Par contre, à de rares exceptions près (infirmières..) ont échappé à toute mesure de prémunition :

- les femmes au dessus de 20 - 25 ans,
- les hommes âgés de plus de 40 ans ayant accompli leur service militaire avant 1936, et les hommes de 20 à 40 ans exemptés depuis cette dernière date, du service militaire".

Cet état de fait donne l'explication du phénomène observé en France, à savoir que

- le tétanos est plus fréquent chez l'enfant jeune et le vieillard que chez l'adulte masculin de plus de 20 ans et de moins de 40 ans,
- ce sont les femmes de 20 à 40 ans qui paient le plus lourd tribut à la maladie, contrairement à ce qu'on pouvait voir avant la vaccination.

Le succès du vaccin antitétanique tient à son innocuité, à son efficacité et à la durée de son efficacité.

L'anatoxine tétanique n'entraîne aucune réaction locale ni générale, car "l'homme n'étant pas capable d'acquérir l'immunité antitétanique naturelle, il ne peut non plus se sensibiliser à l'antigène tétanique" - Ramon [167] - ; elle se distingue donc de l'anatoxine diphtérique qui peut provoquer des réactions allergiques chez les sujets présentant déjà une immunité antidiphtérique naturelle. Rappelons la preuve d'innocuité fournie par l'expérience involontaire rapportée par Bernard et Servant [14] : il s'agit d'un malade qui a reçu par erreur et sans aucun dommage 20 ml d'anatoxine tétanique. Dans la littérature médicale, l'on relève toutefois deux accidents de la vaccination antitétanique, le choc anaphylactique mortel

signalé par Régamey [180] et le syndrome neurologique à type de paralysie survenu chez un enfant 36 heures après l'injection d'anatoxine ; cet accident que rapporte Blechmann [18] a guéri sans séquelle. Ce sont, à notre connaissance, les seuls accidents observés à ce jour alors que le nombre des vaccinations effectuées se chiffre par plusieurs centaines de mille. Il n'est par conséquent pas audacieux d'avancer que la vaccination antitétanique est dénuée de tout risque et que le vaccin antitétanique est le plus inoffensif de tous les vaccins connus.

Le vaccin antitétanique est efficace. Ramon en a apporté la preuve expérimentale formelle. Chez l'homme, la constatation que le nombre des cas de tétanos et de décès par tétanos soit inversement proportionnel au nombre des vaccinés est par elle-même assez éloquente. Rappelons encore la statistique de Laffaille, Bonnefoi et Paris [92] qui montre que le tétanos se voit principalement, non pas chez les sujets les plus exposés, mais dans les tranches d'âges non vaccinées. Enfin, s'il en était besoin, deux témoignages pourraient encore être portés :

- chez les chevaux de l'armée en France, l'incidence du tétanos entre 1930 et 1935 est demeurée pour les animaux non vaccinés ce qu'elle était auparavant, elle est devenue pratiquement nulle pour les animaux vaccinés ;
- au cours de la dernière guerre mondiale, le tétanos n'a touché que quelques rares militaires des armées alliées (la vaccination était obligatoire) alors qu'il a touché sévèrement l'armée allemande dans laquelle la vaccination n'était pas obligatoire.

L'immunité conférée par la vaccination antitétanique est durable. Cette immunité a pu en effet être mise en évidence, d'abord chez des sujets vaccinés depuis trois à cinq ans - Ramon et Zoeller [152] -, puis chez des sujets dont la vaccination remontait à 8 ou 9 ans - Ramon [162] -. Laffaille, Bonnefoi et Paris [92] ont montré de leur côté que deux à cinq ans après vaccination 95 p.100 des sujets vaccinés sont réfractaires au tétanos et que 11 à 17 ans après la vaccination la protection s'étend encore à 85 p.100 des vaccinés.

*

* *

Il n'empêche qu'avec le temps l'immunité disparaît peu à peu et qu'un jour arrive où les contrôles immunologiques ne permettent plus de mettre en évidence le moindre taux d'antitoxine. On peut en inférer que l'ancien vacciné est alors redevenu sensible au tétanos. Cela ne signifie pas d'ailleurs que le sujet se trouve dans le même état biologique qu'avant la vaccination ; soumis à un rappel d'anatoxine, il réagira plus vite et plus fort qu'un organisme neuf ; c'est ce que Ramon et Zoeller ont appelé la "réactivité acquise" [149] . Laffaille, Bonnefoi et Paris ont insisté eux aussi sur le "bond antitoxique" [92] que font les anciens vaccinés à la suite d'une injection vaccinale de rappel.

Le tout est de savoir si un rappel d'anatoxine effectué chez un blessé antérieurement vacciné et dont l'immunité a fléchi sera capable de provoquer une remontée antitoxique assez rapide pour protéger sûrement ce blessé contre le tétanos et lui éviter par conséquent une injection préventive de sérum.

Nous savons que la remontée antitoxique se produit, chez tous les anciens vaccinés sans exception, dans les 8 jours qui suivent l'injection de rappel et que Sacquépée, Pilod et Jude [196] expriment l'opinion générale lorsqu'ils déclarent que le bond antitoxique est toujours réalisé cinq jours après le rappel. Boiron, Darrasse, Castets, Lambert et Mallet [19], tous vaccinés contre le tétanos et connaissant de façon précise la date à laquelle ils avaient été vaccinés ainsi que la nature du vaccin utilisé, ont vérifié sur eux-mêmes le délai nécessaire à la remontée antitoxique. Ils se sont livrés à l'expérimentation suivante :

1°/ contrôle du titre antitoxique du sérum ;

2°/ rappel de 2 ml d'anatoxine tétanique de l'Institut Pasteur de Paris ;

3°/ 1, 2, 3, 4, 6, 8 et 10 jours après le rappel, contrôle de la teneur du sérum en antitoxine.

Les résultats obtenus sont condensés dans le tableau ci-dessous.

sujets	âge	nature de la vaccination antérieure	temps écoulé depuis la dernière injection	Titre des sérums en unités antitoxiques											
				avant le rappel actuel	après le rappel actuel										
				Jour J-1	J + 1		J + 2		J + 3		J + 4		J + 6	J + 8	J + 10
H.B.	52 ans	T + 1 rappel T	15 ans	-1/500	-1/500		-1/500		-1/500		-1/500		+1/100 -1/10	+1/2 -1	+1 -2
H.D.	42 ans	DTTAB +2 rapp. DTTAB +2 rappels DT	10 ans	+2	-4	+2	-4	+2	-4	+2	-4	+2	-4	+6 -8 +20 -30	+20 -30
L.M.	34 ans	DTTAB +1 rappel DTTAB	9 ans	+½	-1	+½	-1	+½	-1	+½	-1	+½	-1	+2 -4	+10	+20
M.C.	26 ans	DTTAB +1 rappel DTTAB	7 ans	+1/10 - ½		+1/10 - ½		+1/10 - ½		+1/10 - ½		+½	-1	+4	+ 8	+20
F.L.	22 ans	DTTAB +1 rappel DTTAB	2 ans	+1	-2	+1	-2	+1	-2	+1	-2	+1	-2	+4	+10	+30

Il ressort nettement du tableau :

- que quatre sujets sur cinq sont encore réfractaires au tétanos, bien que la vaccination remonte à 7 ans ou plus de 7 ans pour trois d'entre eux,

- que H.B. est réceptif à la maladie (il n'a d'ailleurs reçu qu'un seul rappel qui remonte à 15 ans).

Le bond antitoxique est réalisé 6 jours après le rappel chez tous les sujets même chez celui qui a perdu l'immunité ; il est noté une fois au bout de quatre jours. Pas plus l'âge des sujets que l'ancienneté de la vaccination n'ont d'influence sur la rapidité d'évolution des anticorps.

Bien que le titrage des anticorps n'ait pas été fait dans cette expérience cinq jours après le rappel, les auteurs confirment la conclusion de Sacquépée, Pilod et Jude et admettent que cinq jours après le rappel d'anatoxine un ancien vacciné est sûrement protégé contre le tétanos.

Cela semble donc signifier qu'un sujet vacciné depuis longtemps (10 ans ou plus, par exemple) et qui a toute chance d'avoir perdu l'immunité est réceptif au tétanos pendant les quatre premiers jours qui suivent l'injection vaccinale de rappel. Si l'on admet cette opinion qui paraît raisonnable, l'on peut et l'on doit se demander ce qu'il adviendrait d'un tel sujet s'il était infecté par un bacille tétanique capable de provoquer un tétanos à incubation raccourcie (trois jours - Burguet [31] , Bernard et Foliquet [13] -, un jour - J. Paraf et A. Paraf [142] -).

Richou [184] est très net et remplace systématiquement le sérum par l'anatoxine chez les anciens vaccinés, quel que soit le délai écoulé depuis le dernier rappel. A l'opposé, Boyd [25] estime que tout blessé, vacciné ou non, doit recevoir

une injection préventive de sérum antitétanique. La plupart des autres auteurs ont une opinion intermédiaire. Laffaille, Bonnefoi et Paris [92] se contentent d'un rappel d'anatoxine chez tout blessé pouvant fournir la preuve d'une vaccination correcte et ne présentant pas d'hémorragie importante ou d'état de choc. De Lavergne [97] pratique un rappel d'anatoxine chez les blessés vaccinés depuis moins d'un an et il fait en outre du sérum aux autres. Miller et Ryan [128] repoussent le délai de sécurité à quatre ans et Christensen [36] à cinq ans. Bernard et Servant [14] pratiquent seulement une injection d'anatoxine si la vaccination est vieille de plus d'un an et de moins de 10 ans.

Etant donné que l'immunité conférée par la vaccination se prolonge bien au-delà d'une année, le professeur Boiron sans manquer à la prudence a pu conseiller à Dakar le simple rappel d'anatoxine chez tout blessé vacciné depuis moins de trois ans. Dans les autres cas (blessé qui ne peut prouver avoir été correctement vacciné et revacciné contre le tétanos depuis moins de trois ans), il est partisan d'appliquer la séroprévention chaque fois que l'on se trouve en présence d'une plaie profonde ou anfractueuse ou contuse ou encore souillée de terre ou contenant des corps étrangers.

Cette doctrine recommandant une large utilisation du sérum antitétanique chez les blessés est justifiée par les conditions hygiéniques locales ; rappelons en effet que l'incidence du tétanos a pu être fixée au Sénégal à 75 cas annuels pour 100.000 habitants, c'est à dire que le taux de morbidité est 25 fois plus élevé qu'en France. A plusieurs reprises certains praticiens ont pu espérer que l'usage des antibiotiques, et notamment de la pénicilline qui est si largement distribuée au

Sénégal, pourrait diminuer les risques de tétanos et permettrait d'abandonner le sérum antitétanique préventif ; certes l'action de la pénicilline sur le bacille tétanique et celle de nombreux antibiotiques sur la flore des plaies sont bien connues ; mais rien jusqu'ici ne permet d'espérer qu'il existe un antibiotique dont l'utilisation systématique suffirait à la prophylaxie du tétanos.

C'est bien entendu la séroanatoxiprévention qui sera préférée à la sérоprévention. Cette méthode prophylactique préconisée par Ramon dès 1927 [149] protège le sujet contre un tétanos à incubation courte, le met à l'abri d'un tétanos à incubation longue et le protège en cas de nouveau traumatisme. La séroanatoxiprévention a été critiquée par Régamey et Aegerter [178], parce qu'elle donne, pour ces auteur, une fausse sécurité due au fait que l'immunité active apparaît alors que l'immunité passive est depuis longtemps éteinte ; Ramon et Zoeller avaient effectivement noté, eux-mêmes, en 1927, cette "faille" [149] dans l'immunité. Quoi qu'il en soit, Sacquépée et Jude [195] ont pu éprouver, six mois après la séroanatoxiprévention, 240 blessés qui avaient été soumis en 1933 à cette méthode prophylactique ; 97 p.100 des sujets étaient parfaitement protégés. La séroanatoxiprévention est donc satisfaisante ; elle fait disparaître le risque de ces tétanos post-sériques qui ont pu faire douter de l'action préventive du sérum antitétanique et qui n'étaient, en fait, que des témoins de sa brièveté.

Mais nous pensons que la seule mesure vraiment capable de réduire l'incidence du tétanos consiste dans la pratique généralisée de la vaccination antitétanique. Et il ne suffit pas de vacciner, il faut encore entretenir l'immunité par des rappels réguliers d'anatoxine, tous les trois ans, comme le

proposent Bernard et Foliquet [13] . C'est vers ce but que doivent tendre nos efforts, particulièrement au Sénégal où la vaccination contre le tétanos n'est ni obligatoire pour tous, ni encore entrée dans la pratique, malgré la fréquence de cette redoutable maladie.

QUATRIEME PARTIE

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette brève étude qui doit être complétée et qui a porté sur quelques points importants concernant la toxi-infection tétanique, nous pensons pouvoir dire :

1) - Le tétanos est très fréquent au Sénégal, et il est grave.

2) - L'Africain, comme l'Européen, est incapable de développer une immunité antitétanique naturelle.

3) - La lèpre n'immunise pas contre le tétanos et le lépreux non vacciné est réceptif.

4) - Le tétanos déclaré, traité par le sérum spécifique, ne confère pas l'immunité.

5) - La séroanatoxithérapie, méthode spécifique de traitement du tétanos, protège pour l'avenir à condition que les injections d'anatoxine soient poursuivies après l'élimination de l'antitoxine.

6) - L'anatoxine nous a semblé avoir quelque efficacité sur l'évolution de la maladie.

7) - Aucune preuve formelle de l'efficacité du sérum dans le traitement du tétanos n'a pu, jusqu'ici, être dégagée.

8) - L'immunité conférée par la vaccination antitétanique est solide et durable ; la pratique régulière de rappels d'anatoxine entretient l'immunité et dispense des injections préventives de sérum.

9) - Malgré le perfectionnement des méthodes modernes de traitement du tétanos, la vaccination antitétanique reste la seule arme inoffensive et efficace dont nous disposions pour réduire le péril tétanique.

Vu : Le Doyen

L. BINET

Vu : Le Président du Jury

R. FASQUELLE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

E. ROCHE

R E F E R E N C E S

1 - ANTONA (D. d').- Le tétanos - Synthèse théorique et pratique de nos principales connaissances. Rev. Immunol., 1951, 15, (3), 95-157.

2 - ARMENGAUD (M.).- Le tétanos. Méd. Afr. noire, 1960, 6, (15), 349-354.

3 - ARMENGAUD (M.), DIOP MAR (I.) et BOIRON (H.).- Importance clinique de l'anatoxithérapie tétanique. Bull. Soc. Méd. Afr. noire lgue franç., 1961, 6, (2), 274-276.

4 - AUVRAY (M.).- Tétanos utérin, "post-abortum". Bull. Acad.Méd., 1926, 96, (28), 58-62.

5 - BACRI .- Traitement précoce du tétanos dans les hôpitaux militaires en temps de guerre. Bull. Acad. Méd., 1915, 73, (12), 381-383.

6 - BACRI .- Traitement du tétanos par le sérum antitétanique à doses massives et répétées. Bull. Acad. Méd., 1916, 76, (42), 316-317.

7 - BAGET (P.G.).- A propos de 9 cas cliniques. Contribution à l'étude des thérapeutiques modernes du tétanos déclaré et généralisé. Thèse Médecine Paris, 1949, n° 488.

8 - BARNSBY et MERCIER (R.).- Guérison de six cas de tétanos traumatiques par la médication intra-veineuse (sérum antitétanique et chloral associés). Bull. Acad. Méd., 1915, 73, (12), 373-376.

9 - BASSET (J.), MONVOISIN et PINCEMIN .- Observation sur le tétanos expérimental du cheval. Bull. Soc. centr. méd. vét., 30 nov. 1919, 404-421. Analyse in Bull. Inst. Pasteur 1920, 18, (10) 337-338.

10 - BASTIN (R.).- Traitement du tétanos. (Récente statistique de la clinique des maladies infectieuses). Rev. Prat., 1957, 7, (33), 3681-3686.

11 - BAZY .- Note statistique sur le tétanos. C.R. Acad. Sci., 1914, 159, 794-798.

12 - BAZY (L.).- Ce que la guerre nous a appris sur le tétanos. Lancet, 19-10-1918, 523. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1918, 10, 1410.

13 - BERNARD (J.G.) et FOLIQUET (J.M.).- La place de la séroprévention dans la prophylaxie du tétanos. Rev. Prat., 1957, 7, (24), 2639-2645.

14 - BERNARD (J.G.) et SERVANT (P.).- Prophylaxie du tétanos, bases immunologiques, déductives, pratiques. Rev. Cps Santé milit., 1957, 15, (2), 159-180.

15 - BERTOYE (A.), GARIN (J.P.), VINCENT (P.) et HUMBERT (G.).- Traitement curatif du tétanos : données actuelles. J. Méd. Lyon, 1961, 142, (698), 795-81[illegible].

16 - BESREDKA (A.).- De la disparition, chez le cobaye, du pouvoir vaccinant de l'anatoxine diphtérique en présence de sérum antidiphtérique. Ann. Inst. Pasteur, 1938, 60, (6), 601-609.

17 - BIRON et FILD .- Les indications d'emploi et les effets du sérum antitétanique. Bull. Acad. Méd., 1911, 115, (13), 421-424.

18 - BLECHMANN in BERNARD (J.G.), LAARAN (J.) et LECHAT (S.).- Vaccination antitétanique et albuminurie. Concours méd., 1959, (23), 2699-2702.

19 - BOIRON (H.), DARRASSE (H.), CASTETS (M.), LAMBERT (F.) et MALLET (M).- Sur la rapidité d'action des rappels d'anatoxine. Bull. Soc. Méd. Afr. noire lgue franç., 1959, 4, (4), 422-431.

20 - BOIRON (H.), ARMENGAUD (M.), LESCALE (Y.) et CASTETS (M.).- Simple vérification de quelques notions généralement admises en ce qui concerne l'immunité antitétanique. Bull. Soc. Méd. Afr. noire lgue franç., 1961, 6, (2), 269-273.

21 - BOIRON (H.) ARMENGAUD (M.), LESCALE (Y.) et CASTETS (M.).- Etude de l'immunité conférée par la séroanatoxithérapie du tétanos. Bull. Soc. Méd. Afr. noire lgue franç., 1961, 6, (3), 471-476.

22 - BONNET (H.) et FROMENT (P.).- Cinq cas de tétanos généralisé guéris par la séroanatoxithérapie. Bull. Acad. Méd., 1942, 126, (18-19), 297-299

23 - BORDET (J.).- Immunisation mixte. in Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses, Masson et Cie éd., Paris 1939, 1 vol., 140-142.

24 - BOQUEL in ACHARD.- Sur un mémoire de M. le Dr BOQUEL (d'Angers) concernant le traitement de 24 cas de tétanos chez les blessés militaires. Bull. Acad., Méd., 1914, 72, (39), 325-329.

25 - BOYD (J.S.K.).- Tetanus in the african and european theatres of war 1939-1945. Lancet, 1946, 1, (4), 113-119.

26 - BRUCE (D.).- Observations relatives aux cas de tétanos survenus dans les hôpitaux militaires en Angleterre du mois d'août 1914 au mois d'août 1915. Lancet, 23-10-1915, 901. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1915, 7, 1881.

27 - BRUCE (D.).- An analysis of cases of tetanus treated in home military hospitals from August 1st 1915 to Jully 31st 1916. Lancet, 1916, 929-932. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1917, 15, 505.

28 - BRUCE (D.).- Quatrième analyse des cas de tétanos traités dans les hôpitaux militaires en Angleterre durant les mois d'octobre à décembre 1916. Lancet, 15-9-1917, (4907) 411. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1918, 10, 77-79.

29 - BRUCE (D.).- Cinquième rapport sur les cas de tétanos traités dans les hôpitaux militaires de l'intérieur durant une partie de décembre 1916, janvier, février et une partie de mars 1917. Lancet 1917, 193, (4921), 925. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1918, 10, 422-450.

30 - BRUCE (D.).- Tetanus : analysis of one thousand cases. Trans. soc. of Trop. Med. a Hyg., 1917, 11, 1-39. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1918, 16, 454-458.

31 - BURGUET (M.).- A propos du tétanos du nouveau-né. Thèse Médecine Paris 1951, n° 302.

32 - CABLES (H.A.).- The amount of antitoxine used in a case of tetanus. J. Am. Méd. Assoc., 1938, 110, 1273. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1938, 36, 781-782.

33 - CAMUS (J.) et GOURNAY (J.J.).- Tetanos. in Nouveau Traité de Médecine, publ. s. l. direct. de G.H. ROGER, F. WIDAL et P.J. TEISSIER, Masson et Cie éd., Paris 1928, 2, 651-689.

34 - CHASTENET de GERY (P.).- Le traitement du tétanos déclaré par la méthode de Bacelli. Gazette des Hôp., 16-12-1913. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1914, 6, 362.

35 - CHAVANY (J.A.) in RAMON (G.).- Le tétanos. Immunisation par l'anatoxine tétanique. Données pratiques sur sa prévention et son traitement. A.Coueslant éd., Cahors 1961, 1 vol., 35 p.

36 - CHRISTENSEN (N.A.).- Present concepts regarding prophylaxis of tetanus. Staff meetings of the Mayo Clinic, 1957, 32, (7), 160-166.

37 - CLINTOCK (Ch.T.Mc.) et HUTCHINGS (W.H.).- The treatment of tetanus. J. infect. Dis., 1913, 13, 309. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1914, 12, (2), 92.

38 - COLLET (F.J.).- Tétanos. in Précis de Pathologie interne, collection Testut, Doin éd., Paris 1931, 2, 874-885.

39 - COMBY (J.).- Tétanos. (trismus nascentium) in Traité des maladies de l'enfance, Vigot frères éd., Paris 1928, 136-139.

40 - COMMISSION DES SERUMS.- Propriétés des sérums antitétaniques et mesure de leur activité. Bull. Off. int. Hyg. publ., 1923, 15, 1441-1464.

41 - CORCOS (A.).- Tétanos en Tunisie. Bull. Acad. Méd., 1951, 135, (27-28), 485-490.

42 - CORCOS (A.), MOKKADEM (S.), STA'MRAD (A.) et ABITBOL (S.).- Quatre tétanos généralisés. Quatre guérisons. Rôle de la pénicilline associée au sérum. Bull. Soc. Path. exot., 1951, 44, (3-4), 140-143.

43 - CORCOS (A.), MOKKADEM (S.), STA'MRAD (A.) et ABITBOL (S.).- Six nouveaux cas de tétanos généralisé traités par l'association sérum antitétanique, pénicilline, anatoxine. Guérison. Rev. Immunol., 1951, 15, (5-6), 367-370.

44 - CORRE.- Tétanos. in Traité des maladies des pays chauds, Ch. Herissey impr., Evreux, 1 vol., 862 p.

45 - CZICKELI (H.).- Traitement sérique du tétanos. Münch Med. Wchnschr., 1942, 89, 7. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1943, 35, 166.

46 - DALOUS, FABRE (J.) et BRUX (J.de).- Le traitement du tétanos confirmé par la séroanatoxithérapie. Gazette des Hôp., 1942, (3), 21-25.

47 - DAZILLE (L.).- Le tétanos. Planche libr., Paris 1788, 1 vol., 478 p.

48 - DEBRE (R.) et MALLET (R.).- Séroanatoxithérapie de la diphtérie (premiers essais personnels). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 25, 1308-1309.

49 - DEGUILLAUME (R.).- Le traitement actuel du tétanos. Gaz. méd. Fr., 1954, 61, 841-846.

50 - DEJOU (L.).- Considérations sur le tétanos tropical. (A propos de 16 cas personnels). Méd. trop., 1943, (4), 245-263.

51 - DEJOU (L.) et ROUSTAING (M.).- Note sur le tétanos à Dakar. Bull. méd. Afr. occid. franç., 1946, 3, (1), 209-214.

52 - DEJOU (L.) et ROUSTAING (M.).- La méthode de Ramon dans le tétanos déclaré, d'après 169 cas. Presse méd., 1947, 55, (50), 567.

53 - DELAUNOY (A.).- Quelques notions sur le tétanos et son traitement. Mouvement sanitaire, 1940, (192), 41-51.

54 - DELORME (E.).- Tétanos. in Traité de Chirurgie de guerre, Baillière et Cie éd., Paris 1895, 2, 1005-1010.

55 - Dictionnaire des dictionnaires de Médecine français et étrangers.- Publ. s. l. direct. de FABRE, Baillière et Cie éd., Paris 1850, 7, 472-484.

56 - DROUET (G.).- Réactions sériques au cours de la sérothérapie antitétanique chez les soldats. Thèse Médecine Paris, 1919, n° 127.

57 - DOUMER (E.), LORRIAUX (A.) et Mme SAMAILLE-PIETTE.- Deux cas de tétanos guéris par la séroanatoxithérapie et la déconnexion. Presse méd., 1954, 62, (66), 1376.

58 - DOWNIE (A.W.), PARISH (H.J.), GLENNY (A.T.), WILSON SMITH and WILSON (G.S.).- Combined active and passive immunization against diphteria. Brit. Med. J., 1941, 22 nov., 717-723.

59 - ENRIQUEZ (E.) et GUTMANN (R.A.).- Tétanos. in Nouveau Traité de Pathologie interne, Doin et Cie éd., Paris 1926, 1, 931-956.

60 - ETIENNE (G.).- Sérothérapie du tétanos déclaré et traitements combinés. Paris méd., 1916, (18), 410-416.

61 - LTIENNE (G.) et BENECH (J.).- Le tétanos déclaré doit guérir. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1920, 44, 1674-1681.

62 - FALCHETTI (L.).- Sur le sort de l'antitoxine lors des réinjections de sérum antitétanique par voie sous-cutanée. C.R. Soc. Biol., 1937, 124, 96-98.

63 - FASQUELL (R.).- Traitement du tétanos déclaré. in Eléments de Bactériologie Médicale, Flammarion éd., Paris 1957, p.229.

64 - FEINMAN (Z.R.).- Le tétanos dans l'armée russe. Rousskiy Kach (Petrograd), 26-9-1915. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1916, 8, 530.

65 - FORGUE (E.).- Tétanos. in Précis de Pathologie externe, collection Testut, Doin et Cie éd., Paris 1948, 1, 118-135.

66 - FRLY et SCHMID in RAMON (G.).- Combined (active and passive) prophylaxis and treatment of diphteria or tetanus. J. Am. med. Ass., 1940, 114, (24), 2366-2368.

67 - FROMENT (P.), BONNET (H.) et Mme SCHWARTZ.- Séroanatoxithérapie du tétanos. Cinq cas de tétanos généralisé traités et guéris par cette méthode. Rev. Immunol., 1942, 7, (3-4), 172-178.

68 - GARNIER (M.), NOBLCOURT, NOC et LEREBOULLET (P.).- Traitement du tétanos. in Thérapeutique des Maladies infectieuses, Baillière et fils éd., Paris 1913, 124-127 et 560-572.

69 - GASTINEL (P.).- Bacille tétanique. in Précis de Bactériologie médicale. Masson et Cie éd., Paris 1949, 547-562.

70 - GASTINEL (P.), FASQUELLE (R.) et BARBIER (P.).- Immunité après maladies toxigènes et vaccination anatoxique. in Eléments d'Immunologie générale. Masson et Cie éd., Paris 1955, 268-271.

71 - GASTINEL (P.).- Plectridium Tetani. in Précis de Bactériologie médicale. Masson et Cie éd., Paris 1957, 502-81 .

72 - GOBILT (J.).- Ein Schwerer Fall von traumatischem Tetanus geheilt durch Duralinfusion von Behringschem Tetanum serum. Wien Klin. Woch., 1904, 17, 1256. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1905, 3, (2), 93.

73 - GOLLA (F.).- Analyse des dernières statistiques sur le tétanos. Lancet, 29-12-1917, (4922), 966. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1918, 10, 324-326.

74 - GOLDSCHEIDER.- Klin Beobachtungen über Tetanus in Felde. Berlin Klin. Woch., 1905, (9), 229, et (10), 268. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1915, 13, (11), 330.

75 - GOSLET.- Sur la question de l'injection de sérum antitétanique. Bull. Acad. Méd., 1931, 105, (14), 596-611.

76 - GOULON (M.), RAIN (M.) et CHASSIGNEUX (J.).- Traitement du tétanos déclaré. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Thérapeutique, 1959, 25018 A30, 1-11.

77 - GUINARD (M.A.).- Tétanos céphalique avec paralysie faciale. Guérison. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 25, 330-331.

78 - HARTMANN (H.).- Dans quels cas un médecin est-il tenu de faire une injection de sérum antitétanique ? Bull. Acad. Méd., 1931, 105, (5), 149-150.

79 - HEALTH .- Le traitement du tétanos par le sérum antitétanique. Commun. Commonwealth serum Lab., 1926, 9, 28. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1926, 18, 570.

80 - HEILE (B.).- Praktische gesichtspunkts bei der Behandlung des Tetanus. Berlin Klin. Woch., 1915, (7), 150. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1915, 13, (11), 332.

81 - HOLUB (A.).- Ein Fall von kopfte Tetanus mit hypoglossus Parese geheilt nach durolin fusionen von Behringschein antitoxin. Wien. Klin. Woch., 1903, 16, 500-506. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1903, 1, 380.

82 - HUGUENIN (A.), FRANJEAUX (G.), MONCHAL (P.) et SALORD (L.).- Tétanos généralisé traité avec succès par séroanatoxithérapie, pénicillinothérapie et curarisation. Presse méd., 1952, 60, (13), 284.

83 - HUGUIER .- Au sujet du traitement sérothérapique du tétanos. Bull. Soc. centr. méd. vét., 29 février-30 mars 1920, 110-111. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1920, 18, 317.

84 - ILITCH (D.), RISTITCH (V.), DJOURICHITCH (M.) et RICHOU (R.).- Le développement de l'immunité antitoxique passive et active chez les malades atteints de diphtérie et soumis à la séroanatoxithérapie spécifique. Rev. Immunol., 1939, 5, (2), 196-201.

85 - INSTITUT PASTEUR.- Sérums et vaccins. Service de Sérothérapie, Paris 1954, 1 vol., 190 p.

86 - INSTITUT PASTEUR.- Médicaments à usage humain. Nomenclature synoptique, 1959, 1 vol., 20 p.

87 - IRONS (L.).- Traitement du tétanos par le sérum antitétanique. J. infect. Dis., sept. 1914. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ. 1914, 2, 2090-2092.

88 - IRON.- Le tétanos et le sérum antitétanique. J. Am. med. Ass., 1915, 64, (19). Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1915, 1, 995.

89 - KOULICHE (A.).- Considérations sur le traitement du tétanos post-abortum. A propos de deux cas de guérison publiés dans la clinique des maladies contagieuses de Marseille. Thèse Médecine Marseille, 1942, n° 2.

90 - KOURILSKY (R.) et PIERON (R.).- La séroanatoxithérapie spécifique et les autres traitements du tétanos. Rev. Path. gén., 1958, (694), 117-136.

91 - KUMMER.- Discussion sur le tétanos. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 40, 332-552.

92 - LAFFAILLE (A.), BONNEFOI (A.) et PARIS (C.).- Vaccination antidiphtérique, vaccination antitétanique. Leur influence sur la morbidité et la mortalité par diphtérie et tétanos. Rev. Prat., 1958, 8, (13), 1417-1431.

93 - LAROCHE (Cl.).- Tétanos in Pathologie médicale. Publ. s. l. dir. de PASTEUR-VALLERY-RADOT, Flammarion éd., Paris 1948, 3, 753-765.

94 - LATIL.- Du tétanos : ses causes, ses symptômes, son pronostic, son traitement. Rec. Méd. Chir. Pharm. milit., 1867, 19, 209-232.

95 - LAVERGNE (V. de).- Sur le traitement du tétanos d'après une statistique hospitalière de 294 cas (tétanos de guerre exceptés). Bull. Acad. Méd., 1943, 127, (5-6), 90-92.

96 - LAVERGNE (V. de).- La maladie infectieuse. Masson éd., Paris 1951, 1 vol., 368 p.

97 - LAVERGNE (V. de).- Prévention et traitement actuel du tétanos. Rev. Prat., 1953, 3, (9), 577-585.

98 - LE BOURDELLES (B.) et SEDALLIAN (P.).- L'immunité dans le tétanos. in Précis d'Immunologie, collection Testut, Doin et Cie éd., Paris 1950, 442-455.

99 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et SIBELLE (C.) .- Essai de dissociation in vivo du complexe toxine tétanique-nerf par l'injection d'anatoxine spécifique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (9-10), 673-674.

100 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEYROUX (M.).- Recherches sur le pouvoir dissociant in vitro de l'anatoxine tétanique vis à vis du complexe cerveau-toxine spécifique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (9-10), 675-676.

101 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEYROUX (M.).- Recherches sur le pouvoir dissociant in vitro de l'anatoxine spécifique vis à vis du complexe nerf-toxine tétanique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (9-10), 676-677.

102 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEYROUX (M.).- Recherches sur l'action préventive et curative de l'anatoxine spécifique dans l'intoxication tétanique chez le cobaye. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (19-20), 1355-1357.

103 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEYROUX (M.) .- Recherches sur la diminution par l'anatoxine spécifique du pouvoir absorbant in vitro du tissu nerveux vis à vis de la toxine tétanique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (19-20), 1357-1360.

104 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.), CHEYROUX (M.) et GURSEL (A.).- Nouvelles recherches sur l'action préventive de l'anatoxine spécifique dans l'intoxication tétanique du cobaye. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (21-22), 1446-1447.

105 - LEMETAYER (E.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.), CHEYROUX (M.) et GURSEL (A.).- Essais de dissociation in vivo du complexe toxine-antitoxine tétaniques par l'injection d'anatoxine spécifique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (21-22), 1505-1507.

106 - LEMETAYER (L.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEY-ROUX (M.).- Influence des injections d'anatoxine tétanique chez des cobayes ayant reçu de la toxine puis du sérum anti-tétanique. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, (21-22), 1507-1508.

107 - LEMETAYER (L.), NICOL (L.), GIRARD (O.), CORVAZIER (R.) et CHEY-ROUX (M.).- Recherches expérimentales sur les interactions du sérum, de l'anatoxine, de la toxine spécifiques et des tissus dans le traitement préventif et curatif de l'intoxication tétanique. Ann. Inst. Pasteur, 1950, 79, (5), 672-710.

108 - LEMETAYER (L.), RAYNAUD (M.), NICOL (L.) et TURPIN (A.).- Action préventive spécifique précoce de l'anatoxine tétanique employée à doses massives. Ann. Inst. Pasteur, 1954, 87, (1), 1-23.

109 - LEMIERRE (A.).- Tétanos. in Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée. Publ. s. l. direct. de E.SERGENT, L. RIBADEAU-DUMAS et L. BABONNEIX, Laloine éd., Paris 1928, 15, 341-387.

110 - LEMOINE (G.).- Tétanos. in Thérapeutique médicale et Médecine journalière. Vigot frères éd., Paris 1903, 86-92.

111 - LENORMANT (H.).- Sur le mécanisme de l'intoxication tétanique. Presse méd., 1939, 2, (74), 1371-1374.

112 - LEPOUZE (J.P.).- Contribution à l'étude du traitement curatif du tétanos de l'adulte. Thèse Médecine Bordeaux, 1953, n° 279.

113 - LEREBOULLET (P.).- Tétanos. in Manuel de Thérapeutique médicale. Rueff éd., Paris 1902, 2, 751-764.

114 - LEROUX (D.).- A propos de la prévention et de quelques modes de traitement du tétanos. Thèse Médecine Paris, 1961, n° 424.

115 - LITTRE (E.).- Tétanos. in Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie et des Sciences qui s'y rapportent. Edition refondue par A. GILBERT, Baillière et fils éd., Paris 1908, 1679-1680.

116 - LUMIERE (A.).- Sur les tétanos post-sériques. Ann. Inst. Pasteur, 1917, 31, (1), 19-50.

117 - MAC CONKEY.- Le tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitétanique. Brit. Med. J., 10 oct. 1914. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1914, 2, 1936-1938.

118 - MAFART (Y.).- Etude clinique et traitement du tétanos en milieu africain. Méd. Afr. noire, 1956, 3, (54), 3-6.

119 - MAFART (Y.).- Etude clinique et traitement du tétanos en milieu africain. Méd. Afr. noire, 1956, 3, (55), 3-6.

120 - MANDOSSO (T.).- Osse azioni sulla terapia del tetano. Minerva med., 1937, 28, 594. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1938, 36, (15-16), 782.

121 - MARRI (P.).- Ricerche sull immunita antitetanica. Nota prima. Durata e valore dell'immunita antitossica in suggetti iniettati con siero antitetanico, con anatossina tetanica, et con siero ed anatossina simultaneamente. Pathologica, 1933, 25, (503). Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1934, 32, (2), 152-153.

122 - MARRI (P.).- Ricerche sull immunita antitetanica. Nota seconda. Sull grado di reattivita specifica all anatossina tetanica di suggetti precedentemente inoculati con anatossina e siero antitetanico. Pathologica, 1933, 25, (504). Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1934, 32, (3), 153.

123 - MARTIN (Ch.).- Etat actuel du traitement du tétanos chez l'enfant. Rev. Prat., 1959, 9, (9), 951-957.

124 - MARTIN (R.), DELAUNAY (A.) et RICHOU (R.).- La séroanatoxithérapie des toxi-infections diphtériques en évolution chez l'homme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 26, 1384-1405.

125 - MATHIEU (L.).- Le tétanos en Angleterre au cours de la guerre (1914-1917). Arch. Méd. Pharm. navales, nov. et déc. 1918, 387-466. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1919, 11, 291.

126 - MERLE (E.).- De la valeur curative du sérum antitétanique. Paris méd., 1916, (51), 533. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1917, 9, 245.

127 - MILLER (M.H.) et ROGERS (H.).- Present status of tetanus with special regard to treatment. J. Am. med. Ass., 1935, 104, (3), 186-191.

128 - MILLER jr. (J.J.) et RYAN (M.L.).- Combined active passive reimmunization against tetanus in previously immunized individuals. Experimental and clinical evidence. J. Immunol., 1950, 65, 143-154.

129 - MINET (J.) et BERTRAND.- Tétanos aigü grave. Séroanatoxithérapie. Guérison. Progr. méd., 1940, 68, (9-10), 178-179.

130 - MOLLARET (P.), BASTIN (R.), DAMOISEAU (B.), GOULON (M.), POCIDALO (J.J.) et RAPIN (M.).- Le traitement héroïque du tétanos gravissime (curarisation maxima, sans anesthésie mais avec trachéotomie et respiration artificielle par contrôle volumétrique interne des modifications de pression). Quatre premières observations. Presse méd., 1955, 63, (69), 1413-1416.

131 - MOLLARET (P.).- Le traitement curatif actuel du tétanos déclaré à la clinique de l'hôpital Claude Bernard. Marseille méd., 1956, (5), 383-396.

132 - MOLLARET (P.), BASTIN (R.), GOULON (M.), RAPIN (M.), LISSAC (J.), POCIDALO (J.J.) et CHASSIGNEUX (J.).- Le traitement du tétanos au centre de réanimation neuro-respiratoire de l'hôpital Claude Bernard. (Les enseignements tirés de 210 observations). Presse méd., 1960, 68, (7), 217-220.

133 - MOLLARET (P.), BASTIN (R.) et CHASSIGNEUX (J.).- Etat actuel du traitement du tétanos. Rev. Prat., 1960, 10, (5), 533-539.

134 - MORLAU (R.).- Le tétanos. in Traité de Médecine, Publ. s. l. direct. de A. LEMIERRE, Masson et Cie éd., Paris 1948, 2, 1-43.

135 - MOSE (J.R.).- Zur Epidemiologie des Tetanus. Arch. Hyg. (Berl.), 1955, 139, 137-147. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1956, 54, (2), 539-540.

136 - NEUGEBAUER (F.).- Ein Beitrag zur Behandlung des Wundstarrkrampfs mit "Duralinfusion". Wien. Klin. Woch., 1905, 18, 449. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1905, 3, (13), 580.

137 - NOCARD (Ed.).- Sur la sérothérapie du tétanos. Essais de traitement préventif. Bull. Acad. Méd., 1895, 34, (42), 407-418.

138 - NOCARD (Ed.).- Application du sérum antitétanique au traitement du tétanos déclaré chez le cheval. Bull. Acad. Méd., 1897, 38, (29), 85-94.

139 - NICOLAS (C.).- A propos d'un cas de tétanos. Emploi de sérum desséché et de fortes doses. Bull. Soc. Path. exot., 1920, 13, 159-160.

140 - OTTEN (L.) et HENNEMANN (J.).- Combined (simultaneus) immunization against tetanus. Mededeel. Dienst. Volksgezondh Nederl. Indië, 1939, 391. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1940, 38, (15-16), 615.

141 - PANISSET (L.).- Traitement du tétanos. in Traité des Maladies infectieuses des animaux domestiques, Vigot frères éd., Paris 1936, p.68.

142 - PARAF (J.) et PARAF (A.).- Tétanos. in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies infectieuses, 8032 A10, 1-11, et 8032 A50, 1-4.

143 - POTHERAT (M.).- A propos du tétanos. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 33, 424-438.

144 - PREVOT (A.R.).- Le tétanos. in Biologie des maladies dues aux anaérobies, Flammarion éd., Paris 1955, 1-158.

145 - PREVOT (A.R.).- Plectridium tetani. in Bactériologie médicale, publ. s. l. direct. de J. DUMAS, Flammarion éd., Paris 1951, mise à jour 1958, 707-713 b.

146 - RAMON (G.) et DESCOMBEY (P.).- Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique. C.R. Soc. Biol., 1925, 93, 508-509.

147 - RAMON (G.) et LAFFAILLE (A.).- Sur l'immunisation antitétanique. C.R. Soc. Biol., 1925, 93, 582-584.

148 - RAMON (G.) et DESCOMBEY (P.).- L'anatoxine tétanique et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques. Ann. Inst. Pasteur, 1927, 41, (8), 834-847.

149 - RAMON (G.) et ZOELLER (Chr.).- L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis à vis du tétanos. Ann. Inst. Pasteur, 1927, 41, (8), 803-833.

150 - RAMON (G.) et ZOELLER (Chr.).- Existe-t-il une immunité occulte à l'égard de l'infection tétanique ? C.R. Soc. Biol., 1927, 96, 762-763.

151 - RAMON (G.) et LEMETAYER (E.).- Immunité antitétanique naturellement acquise chez les animaux des espèces bovine , ovine, caprine. C.R. Soc. Biol., 1933, 112, 1157-1160.

152 - RAMON (G.) et ZOELLER (Chr.).- Sur la valeur et la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine tétanique dans la vaccination de l'homme contre le tétanos. C.R. Soc. Biol., 1933, 112, 347-350.

153 - RAMON (G.) et FALCHETTI (E.).- Recherches expérimentales sur l'immunisation antitétanique passive. Elimination rapide de l'antitoxine lors des réinjections de sérum antitétanique. C.R. Soc. Biol., 1935, 119, (16), 6-10.

154 - RAMON (G.) et LEMETAYER (E.).- Recherches sur l'immunité naturellement acquise chez l'homme et chez différentes espèces animales en particulier chez les ruminants. Rev. Immunol., 1935, 1, (3), 209-227.

155 - RAMON (G.).- Les problèmes de l'immunité. Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise. Son existence. Son mécanisme. Rev. Immunol., 1936, 2, (4), 304-344.

156 - RAMON (G.).- L'utilisation des anatoxines dans le traitement des toxi-infections en évolution. La séroanatoxithérapie. C.R. Acad. Sc., 1937, 205, (10), 469-471.

157 - RAMON (G.).- La séroanatoxithérapie antidiphtérique, son but, ses bases. Premiers résultats d'ensemble. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 25, 1301-1308.

158 - RAMON (G.), BOIVIN (A.), RICHOU (R.), DJOURICHITCH et MACCOLINI (R.).- Séroanatoxithérapie des toxi-infections en évolution. Ses bases expérimentales. Rev. Immunol., 1938, 4, (1), 24-39.

159 - RAMON (G.) et DEBRE (R.).- Sur la séroanatoxithérapie diphtérique. Quelques précisions. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 27, 1445-1448.

160 - RAMON (G.), KOURILSKY (R.), RICHOU (R.) et Mme KOURILSKY.- Essais de sérovaccination antitétanique. Etude immunologique. Application éventuelle à la séroanatoxithérapie spécifique du tétanos. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 25, 1287-1296.

161 - RAMON (G.), KOURILSKY (R.), RICHOU (R.) et Mme KOURILSKY.- Sur la sérovaccination et sur la séroanatoxithérapie tétaniques. Bases. Résultats immunologiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 27, 1442-1445.

162 - RAMON (G.).- L'immunité conférée par l'anatoxine tétanique chez l'homme et le cheval. Précisions d'ordre immunologique et épidémiologique. Conséquences. Rev. Immunol., 1939, 5, (6), 477-490.

163 - RAMON (G.).- Sur de nouvelles méthodes de lutte contre le tétanos : sérovaccination, séroanatoxithérapie, prévention au moyen des solutions d'antitoxine tétanique. Presse méd., 1939, (49), 981-983.

164 - RAMON (G.).- L'anatoxine tétanique et les nouvelles méthodes de lutte contre le tétanos ; sérovaccination, séroanatoxithérapie. Prévention au moyen des solutions d'antitoxine tétanique. Bull. Acad. Méd., 1939, 121, (16), 609-636.

165 - RAMON (G.), KOURILSKY (R.), RICHOU (R.) et Mme KOURILSKY (S.).- Recherches immunologiques sur la séroanatoxithérapie tétanique. Rev. Immunol., 1939, 5, (5), 432-450.

166 - RAMON (G.).- Combined (active and passive) prophylaxis and treatment of diphteria or tetanus. J. Am. med. Ass., 1940, 114, (24), 2366-2368.

167 - RAMON (G.).- Les nouvelles méthodes spécifiques de lutte contre le tétanos. Mouvement sanitaire, 1940, (192), 19-21.

168 - RAMON (G.).- Sur un grand problème de l'immunité : l'immunité antitoxique naturellement acquise. Son existence, son importance, son mécanisme. Presse méd., 1943, 51, (39), 569-570.

169 - RAMON (G.).- Les acquisitions récentes en matière de moyens spécifiques de lutte contre la toxi-infection tétanique. De la solution d'antitoxine dans la prévention d'urgence du tétanos. De la séroanatoxithérapie dans le tétanos déclaré. Bull. Acad. Méd., 1944, 128, (23-24), 435-440.

170 - RAMON (G.), LEMETAYER (E.), RICHOU (R.).- Séroanatoxithérapie antitétanique en général et son emploi dans le traitement du tétanos déclaré chez les animaux domestiques. Rev. Immunol., 1944, 1945, 9, (1-2), 44-49.

171 - RAMON (G.) et RICHOU (R.).- De la séroanatoxithérapie du tétanos déclaré. Presse méd., 1945, 53, (22), 277-278.

172 - RAMON (G.).- Le principe des anatoxines et ses applications. Masson et Cie éd., Paris 1950, 1 vol., 229 p.

173 - RAMON (G.).- Les progrès dans la lutte contre les maladies infectieuses : vaccins, anatoxines, sérums, substances antibiotiques. Sem. méd. (Paris), 1952, (28-29), 507-518.

174 - RAMON (G.).- Le tétanos et la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique. Résultats. Monogr. Inst. nat. Hyg., 1955, (6), 85-101.

175 - RAMON (G.).- Quarante années de recherches et de travaux. Impr. Régionale, Toulouse 1957, 1 vol., 911 p.

176 - RAMON (G.).- Le tétanos. Sa prévention chez l'homme et chez les animaux domestiques au moyen de l'anatoxine tétanique. Rev. Path. gén., 1958, (694), 35-103.

177 - RAMON (G.).- Le tétanos. Immunisation par l'anatoxine tétanique. Données pratiques sur sa prévention et son traitement. A. Couesslant impr., Cahors, 1961, 1 vol., 35 p.

178 - REGAMEY (R.H.) et AEGERTER (W).- La séroanatoxithérapie expérimentale du cobaye. Rev. Suisse Path. gén. Bact., 1951, 14, 554-559

179 - REGAMEY (R.H.).- Effets, chez le lapin, d'injections répétées de sérum antitétanique issu d'animaux appartenant à des espèces différentes. Schweiz. Zeitschr. allg. Path. Bakt., 1953, 16, 875-882. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1954, 52, (2), 155.

180 - REGAMEY (R.H.).- Les accidents et les échecs de la vaccination contre le tétanos. Path. Biol., 1959, 7, (17-18), 1979-1986.

181 - RICHOU (R.) et NEILZ (R.).- Deux cas de tétanos chez le cheval traités par la séroanatoxithérapie spécifique. Guérison. Rev. Immunol., 1943, 8, (5-6), 189-191.

182 - RICHOU (R.) et MASSON (J.).- Trois nouveaux cas de tétanos chez le cheval traités et guéris grâce à la séroanatoxithérapie. Bull. Acad. vét. Fr., 1945, 18, (2), 44-46.

183 - RICHOU (R.).- La séroanatoxithérapie en médecine vétérinaire. Résultats d'ensemble. Rec. Méd. vét., 1947, 123, 112-118.

184 - RICHOU (R.).- Sur le rôle de l'injection de rappel dans la vaccination antitétanique de l'homme et des animaux. Rev. Path. gén., 1958,(694),105-115.

185 - RICHOU (R.).- La séroanatoxithérapie spécifique, son utilisation chez l'homme et chez l'animal dans le traitement du tétanos déclaré. Path. Biol., 1959, 7, (17-18), 1943 - 1946.

186 - RICHOU (R.).- La séroanatoxithérapie spécifique, son utilisation chez l'homme et chez l'animal dans le traitement du tétanos déclaré. Sem. Hôp. (Thérapeutique), 1960, 36, (2), 137-139.

187 - RIEFFEL (M.).- Traitement du tétanos. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 28, 502-507.

188 - RISER, PIGASSOU (J.) et RIBAUT (L.).- Du tétanos récidivant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1949, (5-6), 98-101.

189 - ROBIN (Ch.).- Contribution à l'étude du tétanos à Dakar. Bull. méd. Afr. occid. franç., 1948, 5, 81-84.

190 - ROGER (C.H.).- Sérothérapie antitétanique. in Les Maladies infectieuses, Masson et Cie éd., Paris 1902, 2, 1364-1366.

191 - ROUX (E.) et VAILLARD (L.).- Contribution à l'étude du tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitoxique. Ann. Inst. Pasteur, 1893, 7, 65-140.

192 - ROUX (E.) et BORREL (A.).- Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. Ann. Inst. Pasteur, 1898, 12, (4), 225-259.

193 - RUFFER (M.A.) et CRENOIROPOULO (M.).- Sur la guérison du tétanos expérimental chez le cobaye. C.R. Soc. Biol., 1913, 74, 1277-1279.

194 - SACQUEPEE (L.), PILOD (M.) et JUDE (A.).- L'immunité antitétanique et l'immunité antityphoparatyphoïdique chez l'adulte soumis à la vaccination associée triple antityphoparatyphoïdique, antidiphtérique et antitétanique. Bull. Acad. Méd., 1936, 116, (30), 202-207.

195 - SACQUEPEE (E.) et JUDE (A.).- Sur la valeur et la durée de l'immunité antitétanique après injection de rappel, chez l'homme immunisé contre le tétanos par l'emploi simultané du sérum et de l'anatoxine tétaniques. C.R. Soc. Biol., 1937, 125, 711-712.

196 - SACQUEPEE (E.), PILOD (M.) et JUDE (A.).- L'immunité antidiphtérique et antitétanique chez l'adulte soumis à la revaccination associée triple, antityphoparatyphoïdique-antidiphtérique-antitétanique. Rev. Immunol., 1938, 4, (5), 389-404.

197 - SARROUY (Ch.), GILLOT (F.), CLAUSSL (J.), PERETTI (L.de) et GATTO (L.).- A propos de 20 cas de tétanos ombilical observés à la Clinique Médicale Infantile pendant l'année 1955. Algérie méd., 1956, 60, (4), 277-290.

198 - SAVY (P.).- Traitement du tétanos. in Traité de Thérapeutique clinique, Masson et Cie éd., Paris 1938, 3, 2560-2567.

199 - SCHMIDT (F.).- Statistique concernant la maladie sérique. Cas. lék. 1937, 77. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1938, 36, (15-16), 785.

200 - SCHWARTZ (Ed.).- Discussion sur le tétanos céphalique et le traitement du tétanos. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 33, 380-383.

201 - SEDALLIAN (L.) et Mme CLAVEL (Ch.).- Sur l'évolution des taux antitoxiques des animaux immunisés continuellement. Rev. Immunol., 1944,1945, 9, (3-4), 89-92.

202 - SENECAL (J.) et CECCALDI (P.F.).- Le tétanos dans les territoires d'outre-mer et plus spécialement en A.O.F. Rev. Path. gén., 1958, (694), 145-160.

203 - SIMEON (A.), DEJOU (L.) et LENIAUD (J.).- Sur le traitement du tétanos déclaré par la technique de Ramon : 296 cas personnels. Presse méd., 1950, 58, (73), 1289.

204 - SOHIER (R.) et JUDE (A.).- Recherches sur le sort de l'antitoxine chez un tétanique traité par la sérothérapie spécifique associée à l'anesthésie générale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1938, 2, 80-85.

205 - SPILLMANN (L.) et SARTORY (A.).- Le traitement du tétanos confirmé par le sérum antitétanique et le chloral. Bull. Acad. Méd., 1915, 73, (9), 304-307.

206 - SWIFT (S.).- Anaphylactic shock due to anti-tetanus serum. South Africa Med. J., 1952, 26, 714-716. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 52, (2), 158-159.

207 - TARDIEU (G.).- Tétanos. in Maladies infectieuses, Publ. s. l. direct. de P. MILLIEZ et F. BONNENFANT, Flammarion éd., Paris 1953, 653-675.

208 - TENBROECK (C.) and BAUER (J.).- The tetanus bacillus as an intestinal saprophyte in man. J. exp. Med., 1922, 36, 261-271.

209 - TENBROECK (C.) and BAUER (J.).- Studies on the relation of tetanus bacilli in the digestive tract to tetanus antitoxin in the blood. J. exp. Med., 1923, 37, 479-489.

210 - TENBROECK (C.) and BAUER (J.).- The immunity produced by the growth of tetanus bacilli in the digestive tract. J. exp. Med., 1926, 43, 361-377.

211 - TEN HORN (C.).- Le traitement du tétanos. Ned. T. Geneesk., 1916, 2, 1305. Analyse in Bull. Off. int. Hyg. publ., 1916, 8, 1849.

212 - VAILLARD (M.).- Sur l'immunité contre le tétanos. C.R. Soc. Biol., 1891, 3, 147-148.

213 - VAILLARD (M.).- Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanos. C.R. Soc. Biol., 1891, 3, 462-464.

214 - VAILLARD (L.).- Sérothérapie antitétanique. in Bibliothèque de Thérapeutique, Publ. s. l. direct. de A. GILBERT et P. CARNOT, Baillière et fils éd., Paris 1912, 12, 213-243.

215 - VANVLERTS (J.).- A propos du traitement du tétanos. Bull. Soc. Chir. Paris, 1907, 35, 449-463.

216 - WOLFF-EISNER (A.) et IAHR (I.).- Inefficacité du sérum antitétanique dans l'infection tétanique expérimentale. C.R. Soc. Biol., 1927, 96, (1), 690.

217 - WOLTERS (K.L.) et DEHMEL (H.).- Experimentelle Untersuchungen zur aktiv-passiven Immunisierung und zur Serum-toxoïd-therapie bei Tetanus. Zeitschr. Hyg. Infekt. Krankh., 1951, 132, 582-594. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 1952, 50, (11), 1160.

218 - ZOELLER (Chr.) et RAMON (G.).- L'immunité antitétanique par l'anatoxine chez l'homme. Presse méd., 1926, (31), 485-486.

219 - ZOELLER (Chr.) et RAMON (G.).- Les conditions biologiques de la vaccination antitétanique par l'anatoxine chez l'homme. Bull. Acad. Méd., 1926, 95, (5), 104-114.

220 - ZOELLER (Chr.).- Recherches sur l'action préventive et curative de l'anatoxine tétanique. C.R. Soc. Biol., 1927, 97, (2), 1332-1333.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos

Première partie

Quelques notions générales sur le tétanos 2
Morbidité et mortalité tétaniques au Sénégal 12

Deuxième partie

Projet d'étude 21
L'immunité naturelle contre le tétanos
chez l'Africain en bonne santé 25
chez le lépreux 28
Le tétanos provoque-t-il l'immunité ? 32
L'immunité conférée par la séroanatoxithérapie du tétanos 37

Troisième partie

Sur la valeur curative de l'anatoxine tétanique 49
Sur la valeur curative du sérum antitétanique 55
Sur l'immunité conférée par la vaccination antitétanique 70

Quatrième partie

Conclusions 81
Références 83